

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städt. Frauenklinik Charlottenburg)

Direktor : Professor, Dr. med. H. Lax

DIE OLFACTO-GENITALE DYSPLASIE
als Beispiel der Korrelationen zwischen
Geruchsapparat und Sexualfunktion

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Albrecht Schaetzing
aus Berlin

Berlin 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0088

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städt. Frauenklinik Charlottenburg)

Direktor : Professor, Dr. med. H. Lax

DIE OLFACTO-GENITALE DYSPLASIE

als Beispiel der Korrelationen zwischen
Geruchsapparat und Sexualfunktion

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Albrecht Schaetzing
aus Berlin

Berlin 1968

Dekan : Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier
Referent : Professor Dr. med. Jürgen Hammerstein
Korreferent : Professor Dr. med. Georg Hörmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am : 2. April 1968

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
A. ANATOMIE, NEUROLOGIE und ENTWICKLUNGSPHYSIOLOGIE	2
I. Der Geruchsapparat	2
II. Das Sexualzentrum	5
III. Die Verbindungen von Nase und Riechregion zum Sexualzentrum	9
IV. Die entwicklungsphysiologischen Zusammenhänge	13
B. DIE NASO-GENITALEN KORRELATIONEN	16
I. Die nervalen naso-genitalen Korrelationen	16
1) Die Nase als Reflexorgan	16
2) Die Tierexperimente	19
II. Die hormonalen naso-genitalen Korrelationen	21
1) Die endokrine Abhängigkeit der Nase von den Sexualhormonen	21
2) Das Nasenbluten und die Genitalfunktion	24
3) Die Tierexperimente	26
C. DIE OLFACTO-GENITALEN KORRELATIONEN	28
I. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Geruchssinn und Genitalsphäre	28
II. Die Tierexperimente	31
D. DIE OLFACTO-GENITALE DYSPLASIE	36
I. Die bisher bekannten Mißbildungen im Geruchssystem beim Mann kombiniert mit Hypogenitalismus	37
II. Die "olfacto-genitale Dysplasie" bei der Frau	45
E. EIN NEUER FALL VON "OLFACTO-GENITALER DYSPLASIE" AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK BERLIN	50
I. Kasuistik	50
1) Anamnese	50
2) Internistische Befunde	51
3) Neurologische und rhinologische Befunde	52
4) Gynäkologische Befunde	53
5) Cytogenetische Befunde	54
6) Endokrinologische Befunde	54
7) Endokrinologische Behandlung	55
F. DISKUSSION	61
Zusammenfassung	73
Literaturverzeichnis	74

Einleitung

Der Zusammenhang zwischen Geruch und Sexualität bei Tier und Mensch ist schon lange bekannt und vielfach beschrieben. Durch die in neuerer Zeit aufgetretene Häufung klinischer und pathologisch-anatomischer Beobachtungen, die als Kombinationsstörung des Geruchssystems und der Genitalfunktion unter dem Terminus der "olfacto-genitalen Dysplasie" und des "KALLMANN-Syndroms" bekannt wurden, hat diese Thematik wieder an Bedeutung gewonnen.

Im neueren Schrifttum fehlte bislang eine Zusammenfassung der bisherigen Literatureergebnisse, sowie eine Darstellung der anatomischen, neurologischen und entwicklungsphysiologischen Zusammenhänge. Bei dem Versuch einer Sichtung und Ordnung der Veröffentlichungen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die rhinosexuellen Beziehungen einerseits in naso-genitale und andererseits in olfacto-genitale Korrelationen aufzugliedern.

Auf der Basis dieser Literaturstudien sollen die rhinologischen, gynäkologischen und endokrinologischen Befunde eines neuen Falles von weiblicher "olfacto-genitaler Dysplasie" aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin interpretiert werden.

A. ANATOMIE, NEUROLOGIE UND ENTWICKLUNGSPHYSIOLOGIE.

(in Anlehnung an CLARA, M.: "Das Nervensystem des Menschen")

Bei den rhinosexuellen Zusammenhängen handelt es sich um die Beziehungen zwischen dem Geruchsapparat und dem Sexualsystem im weitesten Sinne. Zur Erleichterung der anatomisch-neurologischen Vorstellungen soll folgende Einteilung dienen:

Auf der einen Seite steht der Geruchsapparat, wozu das periphere Geruchsorgan mit seinen Hilfseinrichtungen (also Nasenhöhle, Conchien und Riechschleimhaut) sowie die zentralwärtsleitenden Riechbahnen nebst deren Geruchszentren gehören. Auf der anderen Seite haben wir die Genitalorgane mit ihrem übergeordneten diencephalen Sexualzentrum.

Die Verbindungen beider Zentralen bestehen einmal in Nervenbahnen zwischen den vegetativen Zentren der vom Trigeminus versorgten Nasenschleimhaut und Conchien mit dem Sexualzentrum als "naso-genitale Korrelationen". Zum anderen gibt es neurale Konnexen von den Geruchszentren zum Sexualzentrum für die "olfacto-genitale Korrelationen".

Zur weiteren Erläuterung der gemeinten Zusammenhänge werden anschließend die hierfür zuständigen entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen aufgeführt.

I. Der Geruchsapparat.

Die Nasenhöhle ist mit ihren Nasenmuscheln und Nebenhöhlen von einer Schleimhaut überzogen, welche sowohl von sensiblen Trigeminusfasern als auch von sekretionsregulierenden sympathischen und parasympathischen Nerven versorgt wird. Die sensiblen Bahnen werden im Ganglion semilunare (Gasseri) synaptisch umgeschaltet und enden in den zentralen Trigeminuskernen des Mittelhirns, der Brückenhaube und der Medulla oblongata. Von hier gibt es Umschaltungen über den Thalamus auf motorische Kerngebiete, wodurch es zur Auslösung von Schutzreflexen kommen kann (z.B. Wegziehen des Kopfes beim "Riechen" des den Trigeminus reizenden Ammoniaks). Ferner ziehen von hier aus Bahnen zur Area olfactoria (EDINGER), welche eine wesentliche Ver-

bindung zwischen dem Trigemini und der basalen Riechrinde darstellen. Und schließlich gibt es Verbindungen von den zentralen Trigeminskernen über eine Kette von Neuronen der Substantia reticularis zu dem parasympathischen Ursprungskern des N. intermedius, dessen Fasern über den Facialis, den N. petrosus superficialis major und den N. canalis pterygoidei (Vidiani) zum Ganglion pterygopalatinum ziehen. Dort werden sie auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet und erreichen über Äste des N. maxillaris die Nasenschleimhaut und die nasalen Schwellkörper.

Die sympathischen Bahnen stammen aus dem Halssympathicus, werden im Ganglion cervical sup. umgeschaltet und verlaufen postganglionär mit dem N. petrosus prof. und dem N. canalis pterygoidei (Vidiani) durch das Ganglion pterygopalatinum und von dort (ohne Unterbrechung) mit den Nn. palatini und nasales post. zur Schleimhaut und zu den Schwellkörpern. Weitere sympathische Nerven stammen vom Plexus sympathicus caroticus int. Wieder andere verlaufen entlang der A. carotis externa und der A. maxillaris, bevor sie Schleimhaut und Schwellkörper erreichen. Nach WAGEMANN hat der Sympathicus auf die Nasenschleimhautgefäße einen konstriktorischen und auf die Schleimhautdrüsen einen sekretionshemmenden Einfluß, während der Parasympathicus vasodilatatorisch und sekretionsfördernd wirkt.

Eine weitere Wirkung haben Sympathicus und Parasympathicus auf die nasalen Schwellkörpergefäße. Die Schwellkörper liegen nach KINDLER nicht nur in den Muschelräumen, sondern auch am Tuberculum septi, am hinteren Vomerende und an den Nebenhöhlenostien. Ihre Gefäße sind Schaltstücke zwischen den Oberflächenkapillaren (mit Zufluß aus der A. carotis externa über die A. nasalis post.) und den venösen Abflüssen in der Submucosa, das heißt, die Schwellkörper selbst enthalten nur Venen, deren Wände aber stark mit elastischen Fasern und Muskelzügen durchwirkt sind. An diesen Gefäßmuskeln liegt der Angriffspunkt der oben genannten vegetativen Nerven. Der Sympathicus bewirkt dort Vasokonstriktion, wodurch es zur Volumenabnahme der Schwellkörper und damit zur Erweiterung der Nasengänge kommt. Hierdurch wird die Geruchsempfindlichkeit gesteigert, indem die Strömungsbedingun-

gen für Geruchsstoffe zur Riechschleimhaut verbessert werden. Der Parasympathicus besorgt dagegen die Vasodilatation der Schwellkörpergefäße.

Zur Geruchswahrnehmung gehören anatomisch die Riechschleimhaut, die Riechnerven und die Geruchszentren.

Die als Regio olfactoria bezeichnete Riechschleimhaut befindet sich im Bereich der oberen Muschel und dem gegenüberliegenden Abschnitt des Nasenseptums und enthält außer den Riech-, Stütz- und Basalzellen in ihrer bindegewebigen Tunica propria die Glandulae olfactoriae. Diese produzieren mit den Stützzellen einen mucinfreien Schleim, wobei sie in ihrer Sekretionsleistung von den oben erwähnten sympathischen und parasympathischen Fasern abhängig sind. Der von ihnen sezernierte Schleim bedeckt die Regio olfactoria und hat neben seiner geruchsvermittelnden Funktion nach den derzeitigen Vorstellungen der Korpuskular-, Enzym- oder Energie-Theorie wahrscheinlich die Aufgabe, die Riechstoffe möglichst rasch von der Riechepitheloberfläche wegzuspülen, um damit eine Duftstoffanreicherung zu verhindern (HENSEL).

Bei den Riechzellen handelt es sich um bipolare Nervenzellen, welche einen peripheren und einen zentralen Fortsatz tragen. Der periphere Ausläufer überragt als Riechstäbchen ein wenig das Niveau der Stützzellen und ist mit 6 - 12 Riechwimpern ausgerüstet, die im Riechschleim eingebettet sind. Der zentralwärts führende, marklose Neurit vereinigt sich mit den Neuriten der anderen Riechzellen an der Epithelbasis zu dünnen Bündeln, welche als Fila olfactoria die Lamina cribrosa des Siebbeins durchziehen. Nach dem Verlassen des Nasenraums gelangen sie in die Schädelhöhle und enden als primäre Olfactoriusbahn im Bulbus olfactorius. Innerhalb des paarigen Bulbus olfactorius bilden die Neuriten körbchenartige Glomeruli olfactorii, die mit den Dendriten der bipolaren Mitral- und Büschelzellen (oder Pinselzellen) synaptischen Kontakt aufnehmen. Durch die Dendriten der Büschelzellen kommt es einmal auf jeder Bulbusseite zu einer vielfachen Verbindung der Mitralzellen untereinander, zum anderen aber auch über die Commissura anterior zur Vermittlung mit dem Bulbus olfactorius der Gegenseite, so daß eine starke neurale Konvergenz entsteht (HENSEL). Büschelzellen und Mitralzellen

sind ferner untereinander durch rückläufige Hemmungskollateralen verbunden. Diese Rückkoppelungsschleifen (zum Teil ohne Zwischenneurone) führen zu einer Selbsthemmung - ein im Nervensystem verbreitetes Prinzip der Erregungsbegrenzung.

Darüberhinaus gibt es im Bulbus eine efferente Kontrolle der Riechbahn, indem Büschel- und Mitralzellen von zentrifugalen Impulsen einmal über die Commissura ant. aus dem kontralateralen Bulbus und zum anderen aus dem Thalamus und der primären olfactorischen Rinde erreicht werden.

Die Neuriten der Mitralzellen verlaufen als sekundäre Olfactoriusbahn - also als 2. Neuron - im Tractus olfactorius lat. zu den primären Geruchsfeldern, welche auch als primäre olfactorische Rinde bezeichnet werden. Hierzu gehören:

- a) Area olfactoria
- b) frontaler Teil der Area piriformis
- c) Tuberculum olfactorium
- d) corticaler Anteil des Nucleus amygdalae.

Nach heutiger Auffassung bilden diese 4 Regionen einschließlich des Bulbus und Tractus olfactorius das "Riechhirn". Früher glaubte man, daß das "klassische Rhinencephalon" darüberhinaus Strukturen enthalte, die jetzt dem limbischen System zugesprochen werden. (Hierauf wird später noch ausführlich eingegangen.)

Hatte man früher die Rinde des Gyrus parahippocampalis als Projektionsfeld für den Geruchssinn angesehen, so wissen wir heute, daß dieser Hirnbezirk mit seinen Verbindungen zum Thalamus nicht zum olfactorischen, sondern zum vegetativen System gehört (vgl. REIN/SCHNEIDER).

II. Das Sexualzentrum

Bekanntlich beeinflußt das Zwischenhirn sowohl die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale wie auch die spätere Funktion der entsprechenden Organe.

Lange Zeit sah man die Hypophyse als die alleinige Zentrale an, welche mit den Gonaden einen Regulationskreis bildet, der als "negativer Rückkopplungsmechanismus" (von den anglo-amerikani-

schen Endokrinologen als "Feed-back-Mechanismus") bezeichnet wird. Hiernach stimulieren die im Hypophysenvorderlappen gebildeten Gonadotropine einerseits die Produktion der peripheren Keimdrüsenhormone, was andererseits wiederum die Gonadotropinbildung bremst. HOHLWEG und JUNKMANN haben dann 1932 erstmalig aus Ergebnissen von Hypophysen-Implantationsversuchen an Tieren auf ein Sexualzentrum geschlossen, welches die Gonadotropin-freisetzung aus der Adenohypophyse steuert und ihr somit übergeordnet ist. Seit den Arbeiten von BUSTAMANTE, SPATZ und WEISSCHEDEL (1942) kennt man ein solches Sexualzentrum im Hypothalamus: es handelt sich um ein Kerngebiet des kleinzelligen medioventralen Tuber cinereum, welcher zum "zentralen Höhlengrau" gehört. (Diese auch als "Substantia grisea centralis" bezeichnete Kernansammlung bildet die Wand des 3. Ventrikels und ist schon früher als oberste Zentrale und gleichzeitig als Koordinationszentrum vegetativer Funktionen erkannt worden). Wegen seiner Beziehung zum Infundibulum der Hypophyse und der Zugehörigkeit zum Tuber cinereum nannte SPATZ das entdeckte Kerngebiet "nucleus tuberis infundibularis". Heute hat sich der Terminus "Eminentia mediana" durchgesetzt. Der Beleg für das Tuber cinereum als Sexualzentrum ist durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen und Tierversuche erhärtet worden (BUSTAMANTE; HARRIS; BARGMANN; HESS; Mc CANN, TALEISNIK, FRIEDMANN; COURRIER, GUILLEMIN, JUTISZ, SAKISZ, ASCHHEIM; WESTMAN).

Die anatomische Verbindung zwischen der Adenohypophyse und der am oberen Ende des Hypophysenstiels gelegenen Eminentia mediana erfolgt durch die sogenannten "Portalgefäße". Hierbei handelt es sich um die Hintereinanderschaltung zweier venöser Kapillarsysteme, die beide ihren arteriellen Zufluß aus den Aa. hypophyseos sup. et inf. haben und venös in Verbindung mit dem Sinus cavernosus und Sinus circularis stehen. Nach den derzeitigen endokrinologischen Vorstellungen (HARRIS, HALASZ und Mitarbeiter) steuert die Eminentia mediana die Gonadotropinausschüttung der Adenohypophyse, indem sie neurosekretorische Freigabesubstanzen, sogenannte "Gonadotropin-releasing-Faktoren" über kleinkalibrige Nervenbahnen an jene Kapillarschlingen abgibt, die als erster Anteil des Pfortadersystems im Bereich des Tuber cinereum zu

finden sind. Diese Kapillaren sammeln sich in Venen, die über den Hypophysenstiel zum Hypophysenvorderlappen gelangen und sich dort zu einem neuen venösen Gefäßplexus, nämlich den Sinusoiden der Adenohypophyse aufgliedern. Die Übermittlung der "Releasing-Faktoren" erfolgt also zunächst auf neurohormonalem und anschließend humerovasculärem Weg.

Somit ist das "Hypophysen-Hypothalamus-System" die Regulationszentrale für die Keimdrüsentätigkeit, wobei nach der heutigen allgemeinen Ansicht die von der Adenohypophyse ausgehenden hormonalen Steuerungen als vorrangig für die vegetativen und generativen Vorgänge in den Genitalien betrachtet werden. Dies steht nicht im Widerspruch, sondern wird vielmehr ergänzt durch die Ansicht anderer Autoren, welche neben der hormonalen Regulation auch noch eine nervale Komponente für die Genitalfunktion betonen. So gibt es nach SPATZ eine von den hinteren Hypothalamusabschnitten ausgehende zentrifugale Leitung, die über das Schütz'sche Bündel das Rückenmark erreicht und dort hauptsächlich über den unmittelbar dem Zentralkanal benachbarten markarmen Tractus parependymalis von KRÜCKE abwärts zu einem lumbosakralen Sexualzentrum zieht, von dem direkte Verbindungen zu den Keimdrüsen bestehen. Im Lehrbuch von STOECKEL liest man bei der Beschreibung der weiblichen Genitalinnervation, daß die inneren Genitalien von sympathischen Fasern aus dem Ganglion coeliacum und parasympathischen Fasern über den N. pelvicus aus dem Sacralplexus versorgt werden. Beide Nervenanteile haben einen gemeinsamen Sammelpunkt in dem retroperitoneal an der Zervixhinterwand in Höhe des inneren Muttermundes gelegenen FRANKENHÄUSER'schen Zervicalplexus. Vulva und äußeres Scheidendrittel werden ebenfalls vegetativ vom Plexus hypogastricus und sensibel vom N. pudendus innerviert.

Aus der Physiologie (REIN/SCHNEIDER) kennen wir die Rückenmarkszentren für die männlichen und weiblichen Genitalreflexe: nach mechanischer Reizung der Genitalkörperchen in der Glans penis oder Clitoris werden Impulse über die sensiblen Bahnen des N. pudendus zum Erektionszentrum im Sakralmark geleitet. Von hier kommt es nach Umschaltung auf den efferenten parasympathischen N. eringens und nach weiterer ganglionärer Übermittlung auf den N. cavernosus zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Erektion. Zur Auslösung des Ejakulationsreflexes gelangen die Impulse über die gleichen sensiblen Bahnen zum Ejakulationszentrum im Lumbalmark, werden von hier auf den sympathischen Grenzstrang umgeschaltet und

führen dann efferent über den Plexus hypogastricus zur Ejakulation bzw. zum Orgasmus. Diese Rückenmarkszentren stehen zusätzlich mit dem ZNS und dem Hypothalamus in reziproker Verbindung, so daß man sich hier bei den später zu besprechenden olfacto-genitalen Korrelationen durchaus einen nervalen Zusammenhang z.B. bei der erotisierenden Wirkung von Sexualgerüchen oder Parfums vorstellen kann.

STIEVE, der sich besonders mit dem nervalen Einfluß auf Bau und Tätigkeit der menschlichen Geschlechtsorgane beschäftigt hat, ist der Ansicht, daß die Funktion der Keimdrüsen in hohem Maße durch das Nervensystem beeinflußt wird. Als Beleg hierfür führt er seine zahlreichen Beobachtungen von Schreckblutungen aus der Gebärmutter an, die durch starke nervöse Erregungen zu jedem beliebigen Zeitpunkt bei fertilen Frauen auftreten können und hierbei völlig unabhängig vom jeweiligen Proliferationsstadium des Endometriums sind. Bei seinen histologischen Untersuchungen an Eierstöcken vieler Frauen konnte er feine Nervenfasern erkennen, welche nach dem Follikelsprung während der Vaskularisation zusammen mit den Gefäßen in die Granulosa und sodann in den Gelbkörper eindringen. Im Hoden fand er ebenfalls markhaltige und marklose Nervenfasern, die sich stark im Interstitium verzweigten, jedoch niemals in das Innere der Samenkanälchen eindringen. ORTHNER erklärt am Schluß seiner Arbeit über pathologisch-anatomische Prozesse im Bereich des Hypophysen-Hypothalamus-Systems, daß dem Hypothalamus neben seiner hormonsteuernden Funktion der Adenohypophyse und der übrigen endokrinen Organe ein nervöstrophischer Einfluß auf die Keimdrüsen zukommt. Er sieht diese weitere Leistung des hypothalamischen Sexualzentrums darin, daß es die Empfindlichkeit und Ansprechbarkeit der Gonaden auf die gonadotropen Hormone reguliert. Als Beleg für diese Aussage bringt er die Tatsache, daß die Keimdrüsen des geschlechtsreifen Organismus nicht nur bei Hypothalamuserkrankungen, sondern auch nach Rückenmarksdurchtrennungen und Operationen am Bauchsympathicus vorzeitig erlöschen. Ähnliches bringt NOWAKOWSKI mit seinen tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen zum Ausdruck. Er hat beim Kaninchen durch elektrische Stimulation des Tuber cinereum Ovulationen erzeugt, welche nach Rückenmarksdurchschneidung (in bestimmten Höhen) bei Wiederholung des Experimentes ausblieben.

Demnach ist anzunehmen, daß zwar die Steuerung der Genitalfunktionen primär wohl auf hormonalem Wege erfolgen wird, daß aber dieser Regulationsmodus nicht als ausschließlicher anzusehen ist. In der Peripherie spielt die nervale Versorgung bestimmt eine wesentliche, wenn auch nur vasculär-nutritive Rolle, so daß es sich hier um eine gegenseitige Ergänzung beider Faktoren handelt, die nicht nur in einem alleinigen Synergismus sondern auch in einer Interferenz der hormonalen und nervalen Einflüsse besteht. Bezüglich der rhinosexuellen Zusammenhänge ist jedoch von Bedeutung, daß das hypothalamische Sexualzentrum beiden Regulationsmechanismen übergeordnet ist.

III. Die Verbindungen von Nase und Riechregion zum Sexualzentrum.

Zur Erläuterung der später näher zu umreisenden naso-genitalen Beziehungen können im wesentlichen drei anatomische Verbindungswege angeführt werden:

1) Die von der Nasenschleimhaut ausgehenden sensiblen Nervenfasern gelangen zu den zentralen Trigeminuskernen der Rautengrube und haben von hier aus - wie eingangs erwähnt - einmal Anschluß zu den primären Geruchsfeldern (EDINGER), zum anderen aber stehen sie über das weiter unten erläuterte "limbische System" mit dem Hypothalamus in Verbindung. Umgekehrt kann der Hypothalamus wiederum über vegetative Zentren und deren sympathische und parasympathische Bahnen die Nasenschleimhaut, die nasalen Schwellkörper und auch die (den Riechschleim produzierenden) Drüsen der Regio olfactoria beeinflussen.

2) Eine direkte Verbindung zwischen Nase und Hypophyse wurde 1941 von ZACHARIAS nachgewiesen. Bei der genauen anatomischen Untersuchung der nervösen Verhältnisse fand er einige, allerdings feine Nervenfasernzüge, die vom sogenannten Ganglion Vidianum bis zur Kapsel der Adenohypophyse zu verfolgen waren. Als Ganglion Vidianum bezeichnet man den Verbindungsort zweier Nerven:

a) N. petrosus superficialis major; er führt parasympathische und sensible Fasern des Facialis, so daß sowohl die Nasenschleimhaut als auch die Adenohypophyse vom 7. Hirnnerven mitversorgt werden.

b) N. Petrosus profundus; er enthält sympathische Fasern aus dem Geflecht der A. carotis int. (Ursprung: Ganglion cervicale superius).

Am Ganglion Vidianum kommt es also zur Verbindung dieser beiden Nerven, welche gemeinsam als N. canalis pterygoidei (N. Vidianus) über das Ganglion pterygo-palatinum zur Nasenhöhle ziehen.

3) Eine dritte topographische Beziehung beider Regionen besteht in der direkten Hintereinanderschaltung der venösen Abflußgebiete von Nase und Hypophyse. Nach KINDLER erfolgt der Blutabfluß der inneren Nase zum Teil über den Plexus pterygoideus in die V. jugularis int., zum Teil direkt in die großen Hirnblutleiter und somit in den Sinus cavernosus. Dieser steht in unmittelbarer Nachbarschaft zur Hypophyse, indem er einen Venenring um sie bildet und venös mit den Hypophysenkapillaren und Portalgefäßen verbunden ist.

Für die Darstellung der anatomisch-neurologischen Zusammenhänge der olfacto-genitalen Beziehungen ist das "limbische System" von Bedeutung (MAC LEAN, AKERT/HUMMEL). Es handelt sich hierbei um das Hirngebiet der phylogenetisch ältesten Rinde (Archicortex), dessen Strukturen früher ausschließlich der Riechfunktion zugeordnet wurden. Dementsprechend wurde es lange Zeit als "Rhinnencephalon" bezeichnet, obwohl es mit dem Geruchssinn nicht mehr zu tun hat als mit anderen sensorischen Vorgängen auch. Seine Aufgabe besteht in der Integration aller vegetativen Vorgänge mit der Aufnahme, Verarbeitung und Beantwortung von sensiblen und sensorischen Reizen aus der Innen- und Außenwelt.

Zum limbischen System gehören:

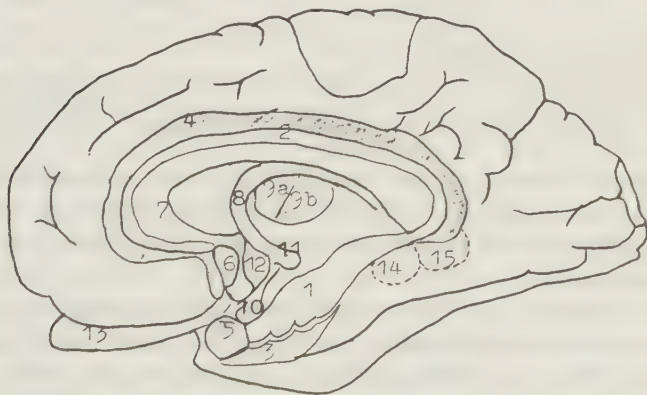
- a) Hippocampus
- b) Indusium griseum
- c) Area entorhinalis
- d) Gyrus cinguli
- e) Nucleus amygdalae
- f) Area septalis.

Diese Stationen stehen einerseits untereinander durch intramurale Faserzüge (Cingulum, Striae longitudinales, Diagonalband von Broca, Verbindung zwischen Area septalis und Hippocampus)

als "Haustelefon" in Verbindung. Andererseits haben sie reichhaltigen Anschluß zum Hypothalamus, Thalamus, Stammganglien, Formatio reticularis und - wenn auch indirekt - zum gesamten übrigen Großhirn.

Für uns ist von Interesse, daß das limbische System die Verbindung der primären olfactorischen Rinde zu dem Sexualzentrum im Hypothalamus herstellt. Der Vollständigkeit wegen werden hier alle Bahnen erwähnt, die außer ihrem Konnex zum Hypothalamus die Kommunikationsmöglichkeiten der primären Geruchsfelder zu anderen Hirnteilen aufweisen; es handelt sich um folgende Wege:

- a) Vom Bulbus olf. über den Tractus olf. zum corticalen Nucl. amygdalae.
- b) Vom Bulbus olf. und Tractus olf. über das Diagonalband von Broca zur Area septalis.



1. Hippocampus
2. Indusium griseum
3. Area entorhinalis
4. Gyrus cinguli
5. Nucleus amygdalae
6. Area septalis
7. Corpus callosi
8. Fornix

- 9a. vorderer Thalamusanteil
- 9b. Thalamus
10. Hypophyse
11. Corpus mamillare
12. Hypothalamus
13. Bulbus olfactorius
14. Tegmentumkerne
15. Mittelhirnkerne

- c) Vom Nucl. amygdalae einmal über die Stria terminalis und zum anderen über die ventrale Mandelkernstrahlung zum Hypothalamus (das sind die beiden kürzesten Verbindungen über das limbische System).
- d) Der Hypothalamus ist seinerseits wieder mit den medialen Thalamuskernen verbunden.
- e) Von den medialen Thalamuskernen gehen Verbindungen: 1) über den Fornix zum Hippocampus, 2) über die Stria medullaris (Meynert'sches Bündel) zum Mittelhirn.
- f) Über den Fornix laufen in beiden Richtungen Bahnen zwischen dem Hippocampus, Septalregion, vorderem Thalamus, Hypothalamus und auch zum Corpus mamillare.
- g) Vom Corpus mamillare gibt es Fasern: 1) über den Tractus mamillo-thalamicus zum vorderen Thalamus (Vici D' Azyr'sches Bündel), 2) zum Tegmentum des Mittelhirns.
- h) Der Hippocampus ist reziprok mit der Area entorhinalis verbunden.
- i) Die Area entorhinalis führt über die Stria medullaris Fasern zum Mittelhirn (Tegmentum).
- j) Nucl. amygdalae und Septalregion sind durch den Tractus olfacto-mesencephalicus mit der Formatio reticularis verbunden.

Für die Geruchswahrnehmung und Verarbeitung sind demnach drei Regionen des limbischen Systems besonders hervorzuheben:

- 1) Nucl. amygdalae stellt den Anschluß der Riechbahn an das limbische System her.
- 2) Die Area septalis hat über das Diagonalband von Broca eine direkte Verbindung zur Riechbahn. Die hier befindlichen Kernansammlungen wurden von HESS tierexperimentell untersucht. Er fand heraus, daß es bei elektrischer Reizung dieser Gebiete neben oralen Effekten (Lecken, Kauen, Würgen etc.) sowie neben Miktion und Defäkation zur Auslösung genitaler Symptome kam. Hier in der Septalregion kommt es danach zu einer engsten Nachbarschaft von genito-analen und oro-nasalen Lokalisationspunkten.
- 3) Der Gyrus parahippocampalis mit seinem als Ammonshorn bezeichneten Hippocampus spielt - im Gegensatz zur früheren Deutung als Projektionsfeld für den Geruchssinn - eine besondere Rolle bei der Affektbetonung von Sinneseindrücken. Krank-

hafte Prozesse in diesem Hirnabschnitt führen zum Bild der psychomotorischen Epilepsie, wobei es neben Wutanfällen und Dämmerzuständen zu den sogenannten Uncinatus-Anfällen mit Geruchs- und Geschmackshalluzinationen kommen kann.

IV. Die entwicklungsphysiologischen Zusammenhänge.

Es gibt angeborene Mißbildungen, bei denen es zur Arhinencephalie in Kombination mit anderen schweren Vorderhirndysplasien kommt (worunter auch die Cyclopien zu rechnen sind), und deren Ursache nicht im Gehirn selbst gelegen ist, sondern für deren Entstehung pathologische Vorgänge im Bereich der embryonalen Induktoren am Urdarmdach anzunehmen sind. Unter diesem Gesichtspunkt versucht KLOEK in seiner Dissertation die rhino-genitalen Verhältnisse zu erklären, indem er die frühembryonalen Beziehungen zwischen der Anlage der Riechschleimhaut und derjenigen der Adenohypophyse in den Vordergrund stellt:

Beim Amphibienembryo liegen die Anlagen des Riechepithels und der Adenohypophyse benachbart, und zwar im vorderen Neuroporus. Die Zellen dieses Gebietes zeichnen sich nach den Ergebnissen der experimentellen Entwicklungsphysiologie durch eine hohe Empfindlichkeit und ein großes Reaktionsvermögen aus, so daß sie untereinander in ihren Wachstumsvorgängen stark beeinflussbar sind. Nasenschleimhaut und Adenohypophyse sind beides Differenzierungsprodukte dieses embryonalen vorderen Neuroporusgebietes. Die adenohypophysäre Anlage hat einen induktiven Einfluß auf die Bildung der neurohypophysären Anlage an der Basis des werdenden Zwischenhirns. Die Neurohypophyse wirkt ihrerseits wieder induktiv auf die erste Anlage des benachbarten Tuber cinereum.

Die Riechanlage beeinflusst neben der Induktionswirkung auf das entstehende Rhinencephalon die gesamte Vorderhirnentwicklung. So ist zum Beispiel bei den Rundmäulern, den Cyclostomen, die Bildung der Hemisphärenanlage vom embryonalen Riechektoderm abhängig. Entfernt man experimentell eine Riechplakode, so bleibt auf derselben Seite auch die Entwicklung des Hemisphärenbläschens aus.

Nach der Lehre der Entwicklungsphysiologie stehen Induktor und Determinationsprodukt auch weiterhin in Beziehung zu einander; das heißt, die Einwirkung eines Induktors ist mit der Ausbildung des von ihm induzierten Gewebes nicht beendet, sondern nach WOERDEMAN bleiben Wechselwirkungen von ausgereiften Geweben im erwachsenen Zustand bestehen, welche im Embryonalleben induktiv voneinander abhängig waren.

Die Anlage der Riechschleimhaut und die der Adenohypophyse beeinflussen beide beim Embryo das sich entwickelnde Neuralrohr. So können sich hier die geschilderten Abhängigkeiten im späteren Leben geltend machen, was zur Erklärung der Zusammenhänge zwischen der Riechschleimhaut und dem Riechhirn mit dem Hypophysen-Hypothalamus-System erwähnt werden muß.

Es gibt aber nach WOERDEMAN noch eine andere entwicklungsge-schichtliche Beziehung zwischen der Nasenschleimhaut und der Adenohypophyse: In der Rathke'schen Tasche, die bekanntlich zur Adenohypophyse wird, befindet sich oral ein gesonderter "Vorraum" (Vestibulum), aus welchem sich die Pars infundibularis der Adenohypophyse bildet. Wenn man diesen Vorraum bei ontogenetischen Studien an niedersten Vertebraten verfolgt, so sieht man bei den Cyclostomen, daß hier der Vorraum mit dem medialen Anteil der Riechplakode identisch ist. Im embryonalen Zustand niederster Vertebraten liegt demnach der Teil, aus welchem später die Pars infundibularis der Adenohypophyse wird, medial i n der Riechplakode, mit der er eine geschlossene morphologische Einheit bildet. Darüberhinaus liegen bei den Cyclostomenembryonen Adenohypophysenanlage und Riechplakode in einer gemeinsamen Ekto-dermfalte, wobei die Anlage der Adenohypophyse den caudalen Teil und die Riechepithelanlage den oralen Teil dieser Ektodermfalte einnehmen.

Von weiterer entwicklungsphysiologischer Bedeutung ist die zeitliche Koordination der Riechhirnausbildung und der Hypophysen-entwicklung, welche in der 6. Schwangerschaftswoche stattfinden. Bei der Hypophyse kommt es zur Vereinigung der epithelialen, später adenohypophysären und des cerebralen, später neurohypophysären Anteils. Die dem Geruchssystem zugehörigen Strukturen haben ebenfalls einen epithelialen und einen cerebralen Anteil: Nach den Arbeiten von HIS, HOCHSTETTER, HUMPHREY, PEARSON und

MACCHI kommt es in der 6. Schwangerschaftswoche zur Ausbildung von paarigen Primitivbläschen aus der basalen Wand des Vorderhirns, welche die Vorstufe der Bulbi olfactorii darstellen. Von der ektodermalen Riechplatte wachsen Nervenfasern durch das Mesoderm hindurch auf das Gehirn zu und sondernd in der Zwischenzeit ausgebildeten Lobus olfactorius in eine Pars anterior und eine Pars posterior. Aus ersterer gehen Bulbus, Tractus und Trigonum nebst Area adolfactoria hervor, aus letzterer werden das Gebiet der Area olfactoria (= Substantia perforata ant.) und der Gyrus subcallosus. Kommt es zu Störungen der Verbindung von epithelialem und cerebralem Anteil, so können sich verschiedenartige Mißbildungen mit nur rudimentärer Ausbildung der Riechhirnabschnitte entwickeln, wobei es aber interessanterweise trotzdem Fälle gibt, bei denen die Geruchswahrnehmung überhaupt nicht oder nur teilweise ausfällt (s. später unter Mißbildungen).

B. DIE NASO-GENITALEN KORRELATIONEN

Die Literatur über rhinosexuelle Zusammenhänge ist sehr reichhaltig. Die hier getroffene Ordnung in naso-genitale und olfacto-genitale Beziehungen soll lediglich der besseren Übersicht dienen, obwohl eine derartige, willkürlich getroffene Gliederung den biologischen Grenzfällen nicht immer gerecht werden kann. Beispielsweise gibt es naso-genitale Störungen, die primär die Nasenschleimhaut betreffen und durch ein Übergreifen der Nasenschleimhauterkrankung auf das Riechepithel zu olfacto-genitalen Syndromen werden. Außerdem ist es in vielen Fällen nicht möglich, das Primum movens der Beziehungen zu finden. Genauso wie der Geruchsapparat die Genitalsphäre beeinflussen kann, können umgekehrt primäre Genitalstörungen zu Veränderungen der Nase und des Geruchs führen. Man muß in solchen Fällen die alternative Entweder- oder-Trennung eben in eine Sowohl-als-auch-Synthese ummünzen. Dasselbe gilt für die Unterteilung der naso-genitalen Korrelationen in eine nervale und eine hormonale Form. Man muß sich hier ebenfalls vor Augen halten, daß es sich jeweils um ü b e r w i e g e n d endokrinologische oder neurologische Beziehungen handelt.

I. Die nervalen naso-genitalen Korrelationen.

1) Die Nase als Reflexorgan:

Die Versuche, Krankheiten durch eine Nasenbehandlung reflektorisch zu heilen, reichen weit in die Vergangenheit zurück. RADU schreibt in einem geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der endonasalen Reflextherapie, daß bereits die alten Chinesen Blepharitiden und Ophthalmien durch künstliches Hervorrufen von Epistaxis behandelten. Die Araber kauterisierten bei Enteritis und Dysenterie die Nasenmuscheln.

Die erste theoretische Erklärung dieser Behandlungsmethoden stammt von BONNIER. Nach seiner Auffassung soll jedes Organ ein nervöses Zentrum in der Medulla oblongata haben, mit dem es in einem Gleichgewicht stehe. Solange ein Organ erkrankt sei, würde diese Balance gestört sein, wobei der krankhafte

Zustand auf das medulläre Zentrum übergreife. Obwohl das entsprechende Organ wieder gesundet, könne die Gleichgewichtsstörung manchmal weiter anhalten und zu Beschwerden führen. Die Störung ließe sich dann leicht durch endonasale Reflexauslösung beseitigen.

Im Jahre 1893 hat FLIESS als erster über die intranasale Behandlung gynäkologischer Leiden berichtet. Nach seiner "nasalen Reflextheorie" gibt es reflektorische Beziehungen zwischen bestimmten Punkten der Nasenschleimhaut und den weiblichen Genitalien. Er fand heraus, daß durch Sondenberührung der vorderen unteren Nasenmuschelenden und der Tubercula septi bei vielen Frauen schmerzhaft Sensationen im Genitalbereich hervorgerufen werden können. Umgekehrt gelang es ihm, durch Anaesthesierung dieser "nasalen Genitalstellen" mit Bepinselung von wenigen Tropfen einer 20 %-igen Cocainlösung vielfach dysmenorrhoeische Schmerzen zu beseitigen. Die Wirkung trat durchschnittlich nach 5-8 Minuten auf und hielt für längere Zeit an. Ferner konnte er Dauererfolge erzielen, wenn er die Schwellkörper der sogenannten Genitalstellen entweder mit Trichloressigsäure verätzte oder galvanokaustisch oder mit bipolarer Elektrolyse behandelte. Je nach Therapieerfolg bezeichnete er die Menstruationsbeschwerden als "nasale Form der Dysmenorrhoe" und grenzte sie damit gegenüber den mechanischen Dysmenorrhoeen (durch Cervixstenose, Lageveränderungen des Uterus, Endometritis, Myome, Pelveoperitonitis, Adnexerkrankungen etc.) ab. Ebenso behauptete er, mit der Cocainbehandlung der Nasenschleimhautstellen bei der Entbindung den echten Wehenschmerz mildern zu können, den er als "Summation des nasalen dysmenorrhoeischen Schmerzes" deutete. Zur weiteren Erläuterung der reflektorischen Zusammenhänge zwischen Nase und Genitale führt FLIESS die Tatsache an, daß man bei Schwangeren durch intranasale Eingriffe einen Abort auslösen könne. Nach SCHECH und KÜPPER ist deshalb die galvanokaustische Behandlung während der Gravidität kontraindiziert.

Die nasale Reflextheorie von FLIESS ist häufig diskutiert worden. EPHRAIM, HEYMANN, KNORR, MALHERBE, OPITZ und SCHIFF konnten die Erfolge der nasalen Dysmenorrhoebehandlung bestätigen. SIEGMUND glaubte an ein Zentrum in der Nase, das als segmentäre Representation der Sensibilität den HEAD'schen Hautzonen übergeordnet ist. Durch Cocainausschaltung würden die Schmerzen in den

hyperalgetischen Hautarealen aufgehoben werden, welche bei Erkrankungen der Visceralorgane mitbetroffen sind.

WORMSER behandelte die Nase bei Dysmenorrhoe mit Äther oder Kölnisch Wasser (in dem sich Schwefeläther befindet). Nach seiner Erklärung kommt es hierdurch zu einer rauschartigen Trigeminiustäubung des "Krampfzentrums".

Als großer Anhänger der FLIESS'schen Lehre hat KOBLANCK die "nasalen Reflexneurosen" weiter fortgeführt. Als "Reflexneurose" bezeichnet man krankhafte Störungen der Reflexvorgänge infolge einer abnormen Steigerung oder aber Herabsetzung der Reflexerregbarkeit. Eine pathologisch-anatomische Veränderung des nervösen Apparates läßt sich hierbei nicht nachweisen. Bei der "nasalen Reflexneurose" liegt der Ausgangspunkt oder der Endpunkt oder Anfangs- und Endpunkt des Reflexbogens in der Nase. KOBLANCK erzielte mit seiner endonasalen Therapie - jedoch weniger durch Cocainpinselung als mit Hilfe der Elektrolyse - eine dauernde Beseitigung der Beschwerden bei Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Menorrhagie, Hypersekretion, Sterilität, Ovarialgie, aber auch bei Perityphlitis falsa, Herzneurosen und Masturbation.

Als Gegner der FLIESS'schen Theorie haben sich LEHMANN/LINDNER, KROEMER, KRÖNIG, KUTTNER und SCHAEFFER gegen einen physiologischen Reflexbogen zwischen Nase und Genitale ausgesprochen. Sie konnten zwar die Erfolge der nasalen Dysmenorrhoeotherapie nicht leugnen, führten sie aber überwiegend auf Suggestion und Cocaineuphorie - ähnlich dem Analgesierungseffekt einer Morphininjektion - zurück.

Eine wissenschaftlich exakte Erklärung für die von FLIESS konstatierten Behandlungsergebnisse hat es nie gegeben. Es ist durchaus denkbar, daß seine Erfolge ausschließlich bei psychogen erkrankter, neurotischer Klientel mit nur funktionellen Genitalstörungen auftraten. Hierbei genügte möglicherweise die Unterbrechung oder Veränderung der sensiblen Trigeminiuspulse, wobei es vollkommen gleichgültig war, ob diese von der Nasenschleimhaut, von der Wangenschleimhaut oder von den Conjunctiven herbeigeführt wurde. Nach der Ansicht von RADU läuft der Reflex auf dem Wege über das autonome Nervensystem und beseitigt die im betroffenen Organ vorhandenen Capillarspasmen. Daß die Nase überhaupt mit dem

Psychovegetativum zusammenhängen, geht auch aus anderen Beobachtungen hervor. STOECKEL und STEIN schreiben, daß man durch die Beseitigung nasaler Obturationen, zum Beispiel durch Entfernung adenoider Wucherungen oder Polypen, oft eine Enuresis günstig beeinflussen kann. Nach STEIN wurden hierdurch sogar Depressionen, Angstträume und Zwangsvorstellungen beseitigt. Für die mehr psychoanalytische Bedeutung der Nase sei auf die Arbeiten von FENICHEL, FRIEDMAN und ROSEN hingewiesen.

Welche Rolle dem von FLIESS angewandten Cocain bei der Bepinselung der sogenannten Genitalstellen zukommt, ist heute noch nicht mit Sicherheit zu sagen. Die Gegner der nasalen Reflextheorie versuchten die Erfolge auf eine allgemeine Cocaineuphorie zurückzuführen, wobei durch den Gefäßreichtum der Nasenschleimhaut und der nasalen Schwellkörper eine gute Resorption gewährleistet sein sollte. *) Für eine derartige Aussage sind jedoch unsere pharmakologischen Kenntnisse bezüglich der Cocainwirkungen noch nicht ausreichend. Wir wissen, daß das Cocain einen lokalanaesthetischen, vasokonstriktorischen und sympathomimetischen Effekt hat und bei parenteraler Zufuhr zur Euphorie und zur Sucht im Sinne der Toxikomanie führt. Diese Wirkung ist jedoch anders zu beurteilen, wenn Cocain über Schleimhäute resorbiert wird. VELIMIROVIC unterscheidet hiernach Cocainomanie und Cocaismus, wobei er unter Cocaismus die zwar zentral stimulierenden, Hunger und Müdigkeit unterdrückenden nicht aber suchterregenden Wirkungen versteht. Als Beispiel führt er das Kauen von Cocablättern der Einwohner von Peru und Bolivien an.

*) Die gute Resorptionsfähigkeit der Nasenschleimhaut wurde später von WENNER wieder hervorgehoben. Er applizierte bei Laktationsschwierigkeiten kurz vor dem Anlegen des Säuglings synthetisches Oxytocin als Spray in die Nase der Mutter und erzielte einen guten milchaustreibenden Effekt bei schwerkgehenden Brüsten, Milchstauung und beginnender Mastitis.

2) Die Tierexperimente.

Zur Erklärung der naso-genitalen Beziehungen wurden verschiedentlich tierexperimentelle Untersuchungen unternommen.

KOBLANCK (1912) hat eine Versuchsreihe bei Meerschweinchen, Ratten, Hunden und Kaninchen durchgeführt und konnte bei letzteren zeigen, daß nach Exstirpation der unteren Nasenmuscheln bei infer-

tilen Kaninchen die spätere Ausreifung der Genitalorgane unterblieb. Ebenso verhielten sich nasal operierte, reife weibliche Tiere sexuell völlig indifferent, indem sie die Sprungversuche gesunder Böcke dauernd abwiesen und auch späterhin niemals geschlechtlich tätig wurden.

Diese Versuche wurden 1929 von KARBOW und 1937 von OGIHARA wiederholt und führten beide Male zu ähnlichen Ergebnissen. KARBOW konnte auch nachweisen, daß ein wässriger Extrakt aus der vorderen und mittleren Muschel auf das isolierte Corpus uteri aktivierend wirkt und in starker Konzentration sogar tetanische Kontraktionen auslöst. Kontrollproben mit Extrakten aus Muskel- und anderen Geweben hatten dagegen keinen Einfluß auf das Uterus-Test-Objekt.

OGIHARA fand nach der Entfernung der Vordermuschel bei Kaninchen neben der Genitalhypoplasie zusätzlich histologische Veränderungen im Hypophysenvorderlappen. Bei weiblichen reifen Ratten kam es nach Vordermuschel- und Septumentfernung in 60 % der Fälle zum völligen Sistieren der cyclischen Scheidenveränderungen unter gleichzeitigem Schwinden des Begattungstriebes und der Konzeptionsfähigkeit. Diese Erscheinungen wurden beseitigt durch Einspritzung von HVL-Hormon, Follikelhormon und einem Extrakt der Nasenvordermuskeln. OGIHARA schloß daraus, daß die experimentell erzeugte Funktionsstörung durch den Fortfall einer "spezifischen Vordermuskelsubstanz" zustande kommt, die mit dem Hypophysenvorderlappen zur Aufrechterhaltung seiner Funktion in einem bestimmten Verhältnis steht.

Welche Bedeutung die von ZACHARIAS gefundene, direkte Nervenbahn zwischen Nase und Hypophyse (s. S. - 9 -) hat, geht aus den Tierexperimenten von SHELESNYAK und ROSEN hervor. Sie haben gezeigt, daß bei Ratten entweder durch Behandlung der Nasengänge mit Silbernitrat oder mit lokalanaesthesierendem Nupracain oder durch bilaterale Exstirpation des Ganglion sphenopalatinum oder durch experimentelle Unterbrechung des N. Vidianus jedesmal verlängerte Zyklen und Pseudoschwangerschaften mit Deciduabildung hervorgerufen werden. Es scheint demnach - zum mindesten beim Tier - eine direkte nervöse Beziehung zwischen der Nasenschleimhaut und der Adenohypophyse über den N. Vidianus zu geben.

II. Die hormonalen naso-genitalen Korrelationen.

1) Die endokrine Abhängigkeit der Nase von den Sexualhormonen.

Im Jahre 1885 hat MACKENZIE als erster darauf hingewiesen, daß es bei einer gewissen Zahl von Frauen regelmäßig während der Periode zu einer Anschoppung des kavernösen Nasengewebes kommt, die am Ende der Monatsblutung wieder schwindet. FLIESS hat ebenfalls die Zyklusabhängigkeit der Nasenschleimhaut erkannt und fand sogar eine periodische Kongestion der nasalen Schwellkörper während der Schwangerschaft jeweils zur Zeit des sonst üblichen Menstruationstermins. Nasenschleimhautstörungen während der Menstruation, bei Dysmenorrhoe, in der Gravidität oder im Klimakterium sind später wiederholt beschrieben worden (LEICHER, GREENE, HÜTTEROTH, GREENE und DALTON, MELCHIOR). Die Einwirkung der Sexualhormone betrifft aber nicht nur die Funktion und Struktur der Nasenschleimhaut und der Conchien, sondern darüberhinaus das gesamte Riechorgan mit seiner äußeren Form. Nach FISCHER gilt die Nase als sekundäres Sexualzeichen und nimmt erst in der Pubertät ihr endgültiges Aussehen an, wobei die Ähnlichkeit mit den Eltern oder Großeltern markant deutlich wird. FERRERI hat die Beziehungen von Nasenschleimhautveränderungen zum sexuellen Verhalten studiert und fand bei hypogenital Abstinentsen eine atrophische Rhinitis, bei anderen Individuen als Folge von Sexualexzessen dagegen starke Schleimhauthypertrophien.

FREUND, IMHOFER, MEYER, MORTIMER und NOAVAK haben die Nasen schwangerer Frauen untersucht und fanden zu einem großen Prozentsatz Hypertrophien der Muscheln und Schwellungen der Mucosa mit stärkeren Gefäßzeichnungen. FREUND sagte hierzu schon 1898, die Beziehungen zwischen gleichzeitigen nasalen und genitalen Veränderungen seien vorwiegend durch die Vermittlung über das Blut und den Zirkulationsapparat und erst in zweiter Linie über das Nervensystem zu erklären.

Hiermit werden auch andersartige Erscheinungen in der Nase infolge veränderter Hormonlage und Stoffwechselsituation verständlich. So konnten MUCK (1924) und später GROSSI (1928) bei Schwangerschaftstoxikosen beobachten, wie sich infolge einer vasomotorischen Fehlfunktion grau-silbrige Färbungen und weißliche

Flecke in der Nasenschleimhaut ausbildeten. Überhaupt ist die hormonelle Abhängigkeit des Nasensekretes vom Ovarialzyklus häufig untersucht und beschrieben worden (BIRLOIU, HAIMOVICI, CIUCA; DAVIS, ABOU-SHABANAH; HENDERSON; KOZUKI; MELCHIOR; RUIZ, PAUL; SOUTHAM, GONZAGA; ULLERY, LIVINGSTON, ABOU-SHABANAH). Es hat sich dabei gezeigt, daß im weiblichen Nasenschleim während der präovulatorischen Phase farnkrautartige Kristallisationen nachzuweisen sind, die in der postovulatorischen Phase wieder schwinden. Diese Veränderungen laufen synchron zu den Farnmusterbildungen im Zervikalsekret ab. Die Entstehung dieser Artorisationen ist abhängig vom Elektrolytgehalt des Schleimes und dieser wieder vom Hormonspiegel. Durch die Östrogenwirkung kommt es zur Ausbildung des Farnkrautphänomens - mit zunehmendem Gestagenspiegel verliert sich diese Erscheinung wieder. Zu Beginn einer Schwangerschaft wird sowohl im Zervixabstrich wie auch im Nasenabstrich eine Östrogen- und Corpus-luteum-Aktivität nachweisbar; hierbei soll nach DAVIS und ABOU-SHABANAH (1958) das Farnmuster im Nasenabstrich zu 100% und im normalen Zervixabstrich zu 30% vorhanden sein.

Ein weiterer Hinweis zur Abhängigkeit der Nasenschleimhaut von den Sexualhormonen besteht in der bekannten Tatsache, daß sich bei Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz eine Rhinitis vasomotoria einstellen kann. Diese Sekretionsstörung tritt dann mit verschiedenen gynäkologischen Symptomen wie Genitalhypoplasie, Fluor albus, Amenorrhoe, Hyper-, Poly- und Oligomenorrhoe auf und läßt sich durch eine Östrogen/Gestagen-Therapie gut beeinflussen (KLEINE; KÖRBEL und WHIETHE; OPPENHEIMER; WIETHE, WILLSON- PEPPER und ROYLE). Bei der atrophischen Rhinitis hingegen ist der therapeutische Effekt auf die Dauer der Östrogen-Therapie begrenzt und schwindet sofort nach Absetzen der Medikamente. REYNOLDS erklärt zur Wirkweise der Hormone auf die atrophische Nasenschleimhaut, daß es hierbei nur zu einer Hyperämie durch Vasodilatation kommt, indem die verabreichten Östrogene eine Acetylcholinfreisetzung bewirken.

Interessant sind an dieser Stelle die zentralbedingten Hormonstörungen, die sich einerseits auf die Genitalfunktion und andererseits auf die Nase als Ozaena auswirken. Hierbei kommt es

nicht nur zu naso-genitalen Syndromen durch die Schleimhautentzündung, sondern ebenfalls sekundär zu olfacto-genitalen Konnexen durch eine zusätzliche periphere Anosmie. 1940 berichtete ABBATE einen Fall von Ozaena mit hypophysärem Infantilismus bei einem 16-jährigen Patienten. Die auch als Rhinitis atrophicans bezeichnete Stinknase war im Kindesalter von 5 bis 6 Jahren aufgetreten, hatte sich weiter ausgebreitet und führte nach Ansicht des Autors zu einer Rückwirkung auf die Hypophyse infolge einer angeborenen Labilität des vegetativen und endokrinen Systems. Die Hypophysenmitbeteiligung wurde schließlich in der Pubertät manifest und hatte ihrerseits den hypophysären Infantilismus zur Folge, gepaart mit einer pubertätsbedingten Minderung der Abwehrkraft, wodurch es zu einer ungewöhnlichen Ausbreitung der Ozaena bis zu den großen Bronchien kam.

Einen anderen Fall haben MIEHLKE und DIEPEN 1951 sehr ausführlich beschrieben:

Es handelt sich um eine 25-jährige Frau, die mit 13 Jahren ihre Menarche bekam, normale Regelblutungen und die normale Geburt eines Kindes aufwies. Seit der Vermissenerklärung ihres Mannes entwickelte sich eine Oligomenorrhoe, die trotz der Hormontherapie mit Cyren B forte und Follikelhormon in eine Amenorrhoe überging. Mit dem Auftreten dieser Regelstörung kam es zur zunehmenden Ausbildung einer Ozaena mit Muschel- und Schleimhautatrophie, Borkenbildung und Verlust des Riechvermögens. Bei der äußeren Inspektion bemerkte man eine Stammfettsucht, den Ausfall der Scham- und Achselbehaarung, ferner große, fettreiche und kugelige Mammæ. Zu den weiteren Befunden gehören:

a) gynäkologisch:

hypoplastische, nicht pigmentierte Schamlippen, mittelweite Scheide, Brachykolpos mit abgeflachtem vorderen Scheidengewölbe, auffallend kleine konische Portio mit querovalen Orificium, Uterus knapp hühnereigroß, Adnexe o.B.; Strichabrasio: völlige Schleimhautatrophie, kein verwertbares Material;

b) klinisch:

Diabetes insipidus mit starker Polydipsie, Polyurie und Nykturie bei Isosthenurie, unregelmäßig auftretende Fieberschübe, welche als "diencephales Fieber" gedeutet wurden, lange: wahrscheinlich Morbus Boeck;

c) neurologisch:

EEG ergab Anhaltspunkte für einen Herd an der Hirnbasis, ein Craniopharyngeom wurde jedoch durch Angiographie ausgeschlossen. Ventrikulographie: mäßige aber deutliche Erweiterung des 3. Ventrikels, symmetrische Vergrößerung der Seitenventrikel.

d) psychisch:

Fehlende Libido, Emotionsverlust, Energiemangel, allgemeine Interesse- und Lustlosigkeit.

Diese Schilderung zeigt, daß eine offensichtlich psychogen ausgelöste, hypophysär-hypothalamische Störung zu einem naso- und olfactogenitalen Syndrom führen kann. Obwohl die vorangegangene Beobachtung von ABBATE ähnliche Züge trägt, kann man hier kaum beurteilen, inwieweit die Krankheit ebenfalls auf erworbene oder aber auf angeborene Ursachen im Sinne der später zu beschreibenden Mißbildungen zurückzuführen ist.

2) Das Nasenbluten und die Genitalfunktion.

Wenn man die Literatur über "Nasenbluten und Genitalsphäre" durchsieht, so zeigen sich im wesentlichen zwei prinzipiell verschiedene Erscheinungsformen. Einmal handelt es sich um die überwiegend innersekretorisch abhängige Epistaxis, welche (synchron zu den weiblichen Zyklusblutungen auftretend) als "komplementäres" oder (in Form zyklischer Ersatzblutungen bei Amenorrhoe) als "vikariierendes Nasenbluten" bekannt ist. Zum anderen gibt es die Sanguinatio nasalis mit vornehmlich vegetativer Ursache beim Coitus bzw. bei der Masturbation.

Über das sogenannte vikariierende Nasenbluten ist sehr oft geschrieben worden (BAB, BAUMGARTNER, BRESGEN, CASTAGNA, COEN, DAMOUR, DAVID, ENDRISS, FLIESS, HAGEMANN, JOAL, KEITLER, KINDLER, KOBLANCK, MACKENZIE, NOVAK, QUAIN). Nach den Ausführungen dieser Autoren kommt die Epistaxis bezüglich ihrer Cyclusabhängigkeit in mehreren Variationen vor:

- a) als echtes vikariierendes Nasenbluten, wenn die früher vorhandene Periodenblutung ausbleibt und statt ihrer am erwarteten Termin Nasenbluten eintritt;
- b) als periodisches Nasenbluten in Kombination mit abgeschwächten uterinen Monatsblutungen (wird auch nach KEITLER als "komplementäre" oder "supplementäre" Blutung sowie nach BAB und BAUMGÄRTNER als "kompensatorische" Blutung bezeichnet);
- c) als allmonatliche Nasenblutung, die der Pubertät vorausgeht und beim Einsetzen der Menarche entweder weiter anhält oder aufhört;

d) als monatliche "Ersatzblutung" aus der Nase bei primärer Amenorrhoe mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Genital-Dys- oder gar Aplasie;

e) als cyclussynchrone Nasenblutung bei graviden Frauen, die vorher eine normale Periode hatten und während der Schwangerschaft (nach FLIESS:) 'weiter durch die Nase menstruieren'.

Der Ort der Blutung ist meistens der Locus Kiesselbachii, der sich im vordersten Schleimhautanteil des Septum nasale befindet und als ontogenetischer Rest des Jakobsohn'schen Organes gilt. (In einer früheren Entwicklungsperiode des Menschen soll sich dort eine funktionstüchtige Riechstelle befunden haben). Nach KINDLER enthält dieses Gebiet kaum Venen, sondern eher reichlich präkapilläre Gefäße, deren Wände durch mechanische Insulte besonders leicht brüchig werden, weil hier die dünne Schleimhaut mit ihren Äderchen dem Septumknorpel fest aufliegt.

Infolge dieses festen Gewebswiderstandes kann sich die Mucosa jenes Bezirkes bei ihrem wechselnden Füllungszustand nicht genügend ausdehnen: Hierdurch wird diese Stelle als Locus minoris resistentiae - im Gegensatz zu hinteren Nasenabschnitten - vorwiegend für Rhexisblutungen praedestiniert. Die Kongestion der Nasenschleimhaut ist nun aber wieder, ähnlich der Durchsaffung anderer Gewebe, von den Keimdrüsenhormonen abhängig. Zur Auslösung der vikariierenden Epistaxis gehören jedoch in der Mehrzahl der Fälle noch zusätzlich eine exogene traumatische Alteration des Locus Kiesselbachii und oft ein verstärkter Blutandrang im Sinne einer Plethora, wenn man von dem gesamten Symptomenkomplex der haemorrhagischen Diathese absieht. So ist das vikariierende Nasenbluten als Summationseffekt mehrerer Faktoren aufzufassen und gilt daher auch längst nicht als 'spezifische' naso-genitale Korrelation. Nach ENDRISS gibt es nämlich - bei entsprechender Organdisposition - mindestens ebenso häufig vikariierendes Bluten aus der Lunge und - jedoch wieder seltener - aus Mund, Magen-Darmtrakt, Augen und Ohren. SCHULZ und KNOBLOCH haben in ihrem Buch "Menstruation und innere Medizin" eine Aufstellung von ROTH über 225 ausgewerteter Einzelfälle zyklischer Organblutungen aufgeführt. Hiernach erfolgen diese Blutungen zu 30% aus der Nase, zu 18% aus verschiedenen Fistelstellen, zu 10% unter die Haut, zu 8% aus der Lunge, zu 5% aus den Mamillae,

zu 4% aus Magen, Mund und Rachen, zu 3,5% aus der Blase, zu 2,5% aus den Ohren, zu 1,3% ins Auge und in den Darm, zu 0,9% aus Kehlkopf, Trachea und Niere und schließlich zu 0,4% aus der Scheide.

Einen weiteren naso-genitalen Zusammenhang findet man beim Auftreten von Nasenbluten infolge sexueller Betätigung. Beobachtungen von Epistaxis nach geschlechtlichen Exzessen gehen bis ins Altertum zurück (HEYMANN). In der Arbeit von ENDRISS werden Fälle beschrieben und zitiert, wonach es im unmittelbaren Anschluß an den Orgasmus durch normalen Coitus oder durch Masturbation zur Blutung aus der Nase kommt. Es dürfte sich hier ebenfalls um das Zusammentreffen verschiedener Momente handeln, wobei neben der Nasenschleimhautveränderung am Locus Kiesselbachii noch die körperliche Arbeit mit der entsprechenden Blutdrucksteigerung eine Rolle spielt. Anstelle der oben angeführten innersekretorischen Komponente sind hierbei mehr neuro-vegetativ reflektorische Vorgänge von Bedeutung, welche auf die große vasomotorische Mobilität der nasalen Schwellkörper und Schleimhäute wirken. Dadurch werden auch Erscheinungen erklärt, wonach sich die Nase beim Coitus verstopfen kann beziehungsweise vorher bestandene Obturationen wieder lösen (FLIESS).

3) Die Tierexperimente:

Die endokrine Abhängigkeit der Nase von den Keimdrüsenhormonen wurde auch tierexperimentell bestätigt. RODOLFO-MASERA untersuchte bei weiblichen Meerschweinchen den Einfluß der Kastration auf die Nasenschleimhaut und fand 90 Tage nach der Eierstocksentfernung deutliche regressive Veränderungen der nasalen Mucosa mit Atrophie und Degeneration des Epithels und der Drüsen nebst einer Ischämie der Submucosa. Die knöchernen Nasenteile zeigten keine Normabweichungen. Nach der Behandlung mit Follikelhormon gingen die Kastrationserscheinungen zum Teil wieder zurück.

DEI ROSSO hat weibliche und männliche ausgewachsene Kaninchen ovariectomiert bzw. orchietomiert und 15 - 70 Tage nach der Operation pathologisch-anatomisch untersucht. Auch er bemerkte neben einer Reihe krankhafter Befunde an den Weichteilen und

Knochen ebenfalls pathologische Veränderungen an den unteren Nasenmuscheln.

BACHEMAN, COLLIP und SELYE (1936) haben festgestellt, daß sowohl unreife wie auch erwachsene Affen beiderlei Geschlechts auf eine Östrogentherapie mit Rötung der Nasenschleimhaut reagiert haben. Diese Reaktion trat auch dann auf, wenn man das Nasenschleimhautgewebe außerhalb der Nasenhöhle an irgendeine andere Körperstelle verpflanzte.

C. DIE OLFACTO-GENITALEN KORRELATIONEN.

I. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Geruchssinn und Genitalsphäre.

Bekanntlich gibt es bei vielen Tiergattungen einen sehr innigen Zusammenhang zwischen dem Geruch und dem Geschlechtsleben. Hierbei muß der Geruch sowohl transitiv als Riechleistung wie auch intrasitiv im Sinne der Produktion von Riechstoffen und somit als Körpergeruch verstanden werden (GUERRIER). Die Perception von Gerüchen als Sinnesfunktion dient dabei nicht nur der raschen Erkennung des anderen Geschlechtes, sondern darüberhinaus zur Erregung des Geschlechtsapparates. Ausgelöst wird dieser Vorgang durch spezifische Sexualgerüche, welche z.B. bei den Hunden an den Geschlechtsteilen zur Zeit der Brunst gebildet werden. Einige Tierarten (nach RUNGE: Moschustier, Zibethkatze, Biber u.a.) entwickeln während der Geschlechtsreife starke Drüsenpakete und Drüsenbeutel mit intensiv riechenden Substanzen, die der sexuellen Anlockung dienen. So gibt es außerdem viele Insektenarten (Schmetterlinge, Käfer, Motten, Nachtfalter) bei denen die Weibchen durchdringende Geruchsstoffe - sogenannte Pheromone - bilden, die von den Männchen über große Entfernungen wahrgenommen werden (GILBERT).

Nach BAB besteht eine anatomische Verwandtschaft der Sexualgeruchsdrüsen zu den Milchdrüsen. Sie sind von den Keimdrüsenhormonen ebenso abhängig wie die übrigen sekundären Geschlechtsmerkmale; ihre Entwicklung unterbleibt bei den Tieren, die vor Pubertätsbeginn kastriert wurden.

Beim Menschen hingegen haben diese rhinosexuellen Zusammenhänge bezüglich der Sexualempfindlichkeit erheblich an Bedeutung verloren. BAB führt hierfür die schwache Ausbildung des menschlichen Riechhirns und die kümmerliche Entwicklung der Sexualgeruchsdrüsen an. Immerhin ist der Zusammenhang zwischen der Sexualität und dem Riechvermögen als Sinnesfunktion noch nicht ganz erloschen und nunmehr als Atavismus anzusehen, sonst gäbe es keine Parfumindustrie, die in der Herstellung ihrer Duftwässer vornehmlich auf die Erotik ausgerichtet ist. Parfums sind oft Nachahmungen

der natürlichen Sexualgerüche (SEELENFREUND) und sollen - zum Beispiel bei der Verarbeitung von Moschus und anderen Duftstoffen - eine aphrodisierende Wirkung auslösen. Geruch und Erotik stehen in dieser Hinsicht sowohl nerval als auch hormonal miteinander in Verbindung. Die mit dem Geruchssinn wahrgenommenen Duftstoffe stimulieren über neuro-vegetative Bahnen den Begattungstrieb und die entsprechende Bereitschaft der Genitalorgane (s. S. - 7 -), während andererseits die Sekretion der sexuellen Duftdrüsen wiederum vom endokrinologischen Funktionszustand der Gonaden abhängt.

Daß aber nicht nur die genannten Duftdrüsen unter dem Einfluß der Geschlechtshormone stehen, sondern die Geruchswahrnehmungen selber ebenfalls bei Hormonveränderungen schwanken, wird durch zahlreiche Beobachtungen belegt. Derartige Empfindlichkeitsänderungen treten schon innerhalb des normalen weiblichen Zyklus auf. In ihrem Lehrbuch der Physiologie schreiben H. REIN und M. SCHNEIDER, daß sich die sonst recht konstante Riechschwelle (als Maß der Konzentration eines Riechstoffes in der Raumeinheit Luft) kurz vor und während der Menstruation erniedrigt und somit eine Verschärfung der Geruchswahrnehmung zu verzeichnen ist. Zur gleichen Aussage sind ELSBERG, BREWER und LEVY (1935) gekommen, nachdem sie bei drei Frauen ein bis zwei Tage vor dem Einsetzen der Periodenblutung eine erhebliche Steigerung der Geruchssperzeption festgestellt haben, die nach der Menses wieder zur Norm zurückkehrte. Dies steht im Gegensatz zu den neueren Untersuchungen von R. SCHNEIDER und S. WOLF, welche Geruchsschwellenmessungen mit verfeinerter Methodik unter Konstanterhaltung von früher unkontrollierten Größen wie Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit und Applikationsform des Odorants durchgeführt haben. Hiernach ist die Geruchsschwelle im Vergleich zum Intermenstruum während der Regelblutung erhöht, d.h. die Geruchswahrnehmung ist reduziert. Die Autoren konnten aber nicht definitiv entscheiden, ob es sich dabei lediglich um eine verminderte Perzeption durch die gleichzeitig bestehende Kongestion der Nasenmuscheln oder um eine echte olfaktorische Empfindlichkeitsabnahme handelt.

Neben den normalen Schwankungen des Riechvermögens können bei vielen Frauen in der Schwangerschaft regelrechte Geruchsstörungen auftreten, die mit dem Beginn der Gravidität einsetzen und mit

dem Partus enden. Bestimmte Gerüche, die der Frau unter sonstigen Verhältnissen angenehm sind (Parfum, Haarwasser etc.), rufen in dieser Zeit die höchsten Unlustgefühle, bisweilen sogar Brechreiz hervor (WESSELY). SCHMIDT hat 1925 den Fall einer Patientin beschrieben, bei der im Beginn einer sonst normalen Schwangerschaft vorübergehend der Verlust von Geruch und Geschmack auftrat; beide stellten sich beim Auftreten der ersten Kindsbewegungen wieder ein.

LUVARA und MAURIZI (1961) haben gesunde Schwangere olfaktometrisch untersucht und dabei festgestellt, daß im ersten Schwangerschaftstrimester allgemein eine Hyperosmie vorlag. Im zweiten Trimester fanden sie jedoch eine Hyposmie, die im dritten Trimester noch deutlicher wurde und bis zur Entbindung anhielt. Anschließend normalisierte sich der Geruch wieder. Nach Ansicht der beiden Autoren beruhen die gefundenen Unterschiede auf einer hormonalen Beeinflussung des peripheren Geruchsapparates, eventuell in Verbindung mit dem Schwellungszustand der Nasenschleimhaut. Diese Befunde konnten jedoch von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (MADONIA und CALI, SALIS).

Bemerkenswert sind die Beobachtungen von LE MAGNEN (1950) und GUERRIER (1964) über das Lactocarbonsäurederivat "Exaltolide", bei dem es sich um einen offenbar sexualhormonspezifischen Geruchsstoff mit entsprechend unterschiedlichen Geruchsempfindungen bei Erwachsenen und Kindern sowie bei Männern und Frauen handelt. Während dieses Odorant von Kindern vor der Pubertät nur sehr schwach wahrgenommen wird, reagieren Frauen stets stärker als Männer darauf, wobei die Sensibilität darüberhinaus vom Ovarialzyklus abhängt: Sie steigt kurz nach Beendigung der Menstruation bis zur Ovulation an und sinkt langsam bis zum Beginn der nächsten Periode wieder ab. Zur Zeit des Eibläschensprungs ist sie dabei 100 bis 10 000 mal stärker als die Empfindlichkeit während der Regelblutung. Beim Mann hingegen verläuft die Perzeption für jene Substanz acyclisch schwankend, läßt sich aber durch eine Hormonzufuhr mit 50 mg Testosteron steigern. Weiterhin ist die Geruchswahrnehmung für Exaltolide bei der Frau in den ersten Schwangerschaftsmonaten vermindert, normalisiert sich jedoch gegen Ende des 5. Monats und erhöht sich fortlaufend bis zur Entbindung.

Nach der Menopause schwindet die Empfindlichkeit proportional zur Abnahme der Ovarialtätigkeit. In gleicher Weise kommt es nach chirurgischer Kastration zu einem Wahrnehmungsverlust für diesen Stoff, was aber durch eine hormonale Substitutionstherapie mit Östrogenen wieder aufgehoben werden kann.

Diese Ergebnisse stellen einen weiteren Beweis für die Abhängigkeit des Geruchssinns von den Sexualhormonen dar und ergänzen die wiederholten Beobachtungen von Anosmie nach Kastration oder während der Menopause (GOTTSCHALK, MORTIMER, SCHMIDT). Es bleibt hierbei nun die Frage offen, ob die Geruchsempfindlichkeit peripher im Bereich der Riechschleimhaut oder zentral im Riechhirn unter Beeinflussung der Integrationsleistung des limbischen Systems verändert wird. Die Geruchsstörungen und Mißempfindungen zu Beginn und während der Schwangerschaft scheinen zentral bedingt zu sein (GUERRIER). Eine pathophysiologische Erklärung hierfür besteht in der Tatsache, daß das Acetylcholin als humoraler Überträger nervaler Erregungen im ZNS in seiner Synthese von Hormonen abhängig ist (SCHNEIDER); Androgene, Progesteron und Nebennierenrindenhormone drosseln die Produktion, Östrogene steigern sie. Andererseits wird ein direkter Einfluß der Hormone auf die Nasenschleimhaut und Riechschleimhaut nebst Riechzellen diskutiert, wobei vasculäre oder zellstoffwechselchemische Faktoren eine Rolle spielen (GUERRIER, SCHNEIDER). Rein experimentell konnte ZILSTORFF zeigen, daß man die Geruchsschwelle peripher an der Regio olfactoria ändern kann. Bei seinen Versuchen gelang es diesem Autor, durch Verabreichung von Cocain- und Tetracainhydrochlorid in 0,9%iger NaCl-Lösung die untere Geruchsgrenze - bei olfactometrischer Kontrolle - um mehrere 100 Prozent heraufzusetzen, wobei Grad und Dauer der Wirkung durch die Konzentration der Lösung bestimmt wurden.

II. Die Tierexperimente.

Die olfacto-genitalen Korrelationen sind tierexperimentell in beiden Richtungen untersucht worden, nämlich einmal bezüglich der Abhängigkeit des Geruchssinns von der Genitalsphäre und zum anderen hinsichtlich genitaler Veränderungen nach Eingriffen

am Geruchsapparat. Zu den erstgenannten Untersuchungen müssen die Beobachtungen aus jüngerer Zeit angeführt werden, wonach die Sexualhormone einen Einfluß auf die Erregungsschwelle spezifischer Gehirnstrukturen ausüben. So hat man festgestellt, daß nach Dauerapplikation von Testosteron und Progesteron, welche beide die Ovulation hemmen, die Reaktionsschwelle des Riechhirns für elektrische Reizungen erhöht wird (KAWAKAMI und SAWYER 1959, FAURE 1959, SOULAIRAC und Mitarbeiter 1962).

Die anderen Tierversuche zeigen dagegen, daß Manipulationen am Riechsystem zu funktionellen und morphologischen Veränderungen im Genitalbereich führen können.

BIEDL hat 1926 bei infertilen Tieren experimentell Teile des Rhinencephalon entfernt und damit das Ausbleiben der Geschlechtsreife erzielt. DAVID und Mitarbeiter haben 1952 gezeigt, daß man bei Katzen durch elektrische Reizung der Riechnerven den Ovarialzyklus beeinflussen kann. Den Versuchstieren wurden operativ bipolare Elektroden in die Bulbi olfactorii eingepflanzt; die Beurteilung der Hormonveränderungen nach elektrischer Stimulation erfolgte anhand von Vaginalabstrichen, die kurz vor und anschließend über längere Zeit nach dem exogenen Reiz entnommen wurden. Es stellte sich dabei heraus, daß die Reizung der Riechbulben während der Brunstzeit den Reglermechanismus zwischen Hypophyse und Ovarien aktivierend beeinflusste, indem es neben einer Beschleunigung des gesamten zyklischen Ablaufes zur Verlängerung des praeöstralen und zur Verkürzung des postöstralen Intervalls kam. Dagegen bewirkte die Reizsetzung in der Zeit vor der Brunst eine Unterdrückung derselben. Die Katzen gerieten in einen Zustand, der einer permanenten postöstralen Phase entsprach.

1956 veröffentlichte WHITTEN seine Tierexperimente mit Mäusen: Während es bei den Männchen nach operativer Entfernung beider Riechbulben zu keiner Veränderung der Testes kam, zeigten die ebenso behandelten reifen Weibchen - verglichen mit Kontrolltieren des gleichen Stammes - eine Gewichts- und Größenabnahme der Ovarien und Gebärmutter. Ferner wurden die Corpora lutea atrophisch oder fehlten ganz. Desweiteren schwand bei den artefiziell anosmischen Tieren der Begattungstrieb.

PARCELS und BRUCE (1961) entdeckten bei ihren Untersuchungen über

die Abhängigkeit des sexuellen Verhaltens vom Geruchssinn, daß bei schwangeren weiblichen Mäusen, die (von ihren männlichen Partnern getrennt) in den ersten 3 bis 4 Tagen nach der Begattung mit anderen Männchen eines fremden Stammes zusammengebracht wurden, die Schwangerschaft sistierte und der normale Menstruationszyklus wieder einsetzte. Rein experimentell konnte durch Ausschaltung der optischen, akustischen und physischen Kontaktmöglichkeiten nachgewiesen werden, daß für diesen sogenannten "BRUCE-Effekt" allein und ausschließlich olfaktorische Reize verantwortlich sind. Wurden bei Wiederholung des Experimentes vorher die Bulbi olfactorii operativ entfernt, dann blieben die Weibchen schwanger. Die Schwangerschaftsunterbrechung durch den Geruch fremder Männchen trat aber nur in den ersten vier Tagen nach der Kopulation auf und eigenartigerweise auch dann, wenn die nichtverwandten männlichen Mäuse vorher kastriert wurden. Als Erklärung dieser Beobachtungen diente die Möglichkeit, daß es bei den schwangeren Weibchen durch die Geruchswahrnehmung der fremden Mäuse über den Hypothalamus zu einer Ausschüttungshemmung des luteotropen Hormones aus der Adenohypophyse kam, wodurch die vollständige Ausbildung der Corpora lutea blockiert wurde.

MARSDEN und BRONSON (1964) haben die Nasenlöcher jungfräulicher Mäuse zwei Tage lang mit Urin männlicher Mäuse betupft (viermal täglich ein Tropfen in zweistündigem Abstand). Danach wurden jeweils ein Weibchen und ein Männchen in einen Käfig zusammengesperrt. Anhand der vaginalen Schleimbildung konnten die Verfasser feststellen, daß die Geruchswahrnehmung von männlichem Urin bei den weiblichen Mäusen zu einer signifikanten Änderung der Brunstsymptome führte, die bei den getesteten Tieren zwei Tage früher als bei Kontrolltieren auftraten.

Daß der Geruch nicht nur das gegengeschlechtliche Sexualverhalten beeinflusst, sondern auch zu gleichgeschlechtlichen Wechselwirkungen - zum mindesten bei der Maus - führt, geht aus den holländischen Arbeiten von VAN DER LEE und BOOT (1955) hervor. Sperrt man weibliche Mäuse in Vierergruppen zusammen, dann kommt es bei einem bestimmten Prozentsatz zu Scheinschwangerschaften mit histologisch nachweisbarer Deziduabildung. Dieser "LEE-BOOT-Effekt" tritt jedoch bei Mäusen nach Exzision der Riechbulben

oder bei isolierten Kontrolltieren nicht auf. Werden dagegen 30 Weibchen zusammengesperrt, dann kommt es zum reversiblen Stillstand des Menstruationszyklus ohne Pseudogravidität.

Ganz allgemein gesehen führen die Geruchsreize anhand der hier aufgestellten Beobachtungen nicht nur zu stimulierenden sondern auch zu drosselnden Effekten bezüglich der Sexualität. Als weiteres Beispiel kann eine Naturerscheinung bei den Honigbienen angeführt werden: Die Bienenkönigin produziert in ihren Mandibulardrüsen einen Geruchsstoff, der von den infertilen Arbeiterinnen wahrgenommen wird und zu einer Abhängigkeit und Unterordnung fernab jeglicher Sexualität führt. Ist der Vorrat dieser Substanz durch den Tod der Königin verbraucht, dann kommt es zur Ausreifung der Ovarien bei den Arbeiterinnen (BUTLER, CALLOW, JOHNSTON).

Unter den Tierexperimenten mit höheren Säugetieren sind die Ergebnisse von SIGNET und MAULEON (1962, 1964) zu nennen. Sie exzidierten die Bulbi olfactorii bei einer Anzahl von Säuen und weiblichen Schafen, um dann das sexuelle Verhalten wie auch die Ovarialzyklen dieser Tiere zu studieren. Anschließend wurden die Versuchsobjekte getötet und Uterus, Ovarien und Hypophyse pathologisch-histologisch untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß bei den weiblichen Schafen keine wesentlichen Abweichungen in der Genitalphysiologie und im Organbefund zu verzeichnen waren, dagegen kam es bei den Schweinen zu graduell unterschiedlichen Funktionsstörungen. Bei einem großen Teil der Tiere trat nach totaler Bulbus-olfactorius-Entfernung ein dauernder Brunstverlust auf, begleitet vom Sistieren der Ovarialtätigkeit und einer starken Rückbildung des Genitaltraktes; die Ovarien ähnelten denen von unreifen Tieren und zeigten keine Follikelreifung. Bei anderen Tieren beobachteten die Autoren nur charakteristische ovarielle Zyklusstörungen, und wieder andere Tiere wiesen bei normalem Uterus und funktionstüchtigen Gelbkörpern lediglich einen permanenten Anöstrus auf.

Am überraschendsten waren jedoch die Hypophysenergebnisse. Die histochemische Untersuchung ergab eine Anhäufung der gefärbten Inkretsubstanzen in den gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens, und zwar vorwiegend in den Zellen, denen die FSH-

Produktion zugeschrieben wird. Die LH-Konzentration entsprach hingegen dem normalen Gehalt des präovulatorischen Follikelstadiums. Die Verfasser schlußfolgerten daraus, daß durch die Abtragung der Bulbi olfactorii die FSH-Ausschüttung blockiert wird, während die zur selben Zeit ablaufende LH-Ausscheidung normal verläuft. Die Funktionsstörungen erscheinen dann - mittelbar über die Ovarialstörung - als Folge der geänderten Gonadotropinzusammensetzung.

Es ist hierbei nun noch nicht geklärt, wie die Hypophysentätigkeit durch den artefiziell bedingten Ausfall des Geruchssinns gestört wird. Wahrscheinlich liegt die primäre Funktionsstörung höher, nämlich im hypothalamischen Sexualzentrum, welches zur harmonischen Aufrechterhaltung seiner Tätigkeit möglicherweise von normalen Geruchsimpulsen mit abhängig ist. Die Hypophysenveränderung stellt dann nur die sekundäre, histochemisch nachweisbare Manifestation einer derartigen hypothalamischen Dysregulation dar. Bezüglich der olfacto-genitalen Überleitung sind auch schon entsprechende Tierexperimente vorgenommen worden, die durch einen Eingriff im limbischen System zu genitalen Reaktionen geführt haben. BELAISCH schreibt, daß man durch elektrische Reizung des Nucleus amygdalae (der ja sowohl zum limbischen System wie auch mit seinem corticalen Anteil zur primären Riechregion gehört - s. S. - 5 - und - 10 -) bei Ratten, Katzen und Kaninchen Ovulationen auslösen kann. Weiterhin führt die Zerstörung des Fornix (s. S. - 12 -) bei männlichen Ratten zur Hodeninvolution, während jedoch analoge Veränderungen an den Eierstöcken weiblicher Ratten nicht zu beobachten sind (A. und M.L. SOULAIRAC, 1958).

D. DIE OLFAC TO-GENITALE DYSPLASIE

Der Begriff der "olfacto-genitalen Dysplasie" wurde von dem Schweizer Neurologen DE MORSIER geprägt, als er 1955 in seiner Arbeit über paramediane olfacto-ethmoido-hypothalamische Dysrhap hien erstmalig ein Krankheitsbild näher beschrieb, bei dem eine Entwicklungsstörung im Bereich des Geruchsapparates mit klinischen und pathologischen Erscheinungen des Hypogenitalismus kombiniert ist.

Mißbildungen, die nur das Riechhirn und die Riechnerven betreffen, sind schon früher - wenn auch relativ selten - beobachtet worden. Die erste Arbeit hierüber wurde 1631 von dem deutschen Anatom ROLFINK veröffentlicht, der bei der Sektion eines Menschen das vollständige Fehlen beider Bulbi olfactorii entdeckte. KUNDRAT führte 1882 den etwas ungenauen Terminus "Arhinencephalie" ein und bezeichnete damit Riechnervendefekte, die mit anderen Gehirn- und Schädelmißbildungen (Cyclopien, laterale Spaltbildungen analog den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten) kombiniert waren. Es handelte sich aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um so tiefgreifende Veränderungen, daß solche Individuen nicht lebensfähig waren. Derartige Fehlbildungen mit multiplen Hirndysplasien sind auch in jüngerer Zeit wiederholt gefunden worden (BRUCKER und Mitarbeiter, DE MORSIER), wobei auch "Arhinencephalien" in Verbindung mit Kryptorchismus bekannt wurden (LANDAU, BARRY, KOCH). Ferner sind Fälle von kongenitalen Anosmien beschrieben worden, auf deren Vererbbarkeit ALIKHAN hingewiesen hat. Und andererseits findet man Veröffentlichungen über Eunuchoidismus, wobei ein rezessiver Erbgang angenommen wird (KRAUS-RÜPPERT).

Neben dem jeweils isolierten Auftreten von Anosmie und Eunuchoidismus gibt es nun in einem relativ hohen Prozentsatz die Kombination beider Entwicklungsstörungen, die in ihrem klinischen Bild bezüglich der Erbzusammenhänge bereits 1944 von KAILMANN und Mitarbeitern (siehe unten) untersucht wurde. Es handelte sich dabei um die Koinzidenz von Anosmie, Eunuchoidismus und Hypogonadotropinurie, welche auch später NOWAKOWSKI und LENZ (1961) - jedoch nur beim männlichen Geschlecht - beschrieben und

als "KALLMANN-Syndrom" bezeichnet haben. Soweit es der derzeitige Überblick gestattet, dürfen diese Fälle entsprechend ihrer nosologischen Wertung in die Rubrik der olfacto-genitalen Mißbildungen eingereiht werden, wobei das "KALLMANN-Syndrom" als Sonderform der "olfacto-genitalen Dysplasie" anzusehen ist. Wie die bisherigen Sektionsergebnisse zeigen, liegt dem klinischen Symptom der zentralen, kompletten, angeborenen Anosmie immer ein morphologisches Substrat zugrunde.

Dagegen gibt es bei der "olfacto-genitalen Dysplasie" als Oberbegriff auch Genitalstörungen mit Hyposmien, wobei die graduell unterschiedlichen Mißbildungen des Geruchssystems nicht immer mit einem vollständigen Verlust des Riechvermögens einhergehen, sondern eine partielle Riechfunktion erlauben. Die Angaben hierüber bedürfen aber der Kritik, da bei einem Teil der verstorbenen Fälle der nachträglich festgestellte, angeblich zu Lebzeiten bestehende "Geruchssinn" möglicherweise auf nasale Trigeminiwahrnehmungen zurückzuführen ist.

Im folgenden sollen alle bisher bekannten Literaturfälle olfacto-genitaler Mißbildungen in chronologischer Reihenfolge aufgeführt werden, wobei gleich vorweg gesagt werden muß, daß die retrospektive Zuordnung in das Krankheitsbild der "olfacto-genitalen Dysplasie" in manchen Fällen wegen der unvollständigen Befunde nur unter Vorbehalt erfolgen kann.

Die bisherigen Schilderungen betreffen fast ausschließlich männliche Individuen, die gesondert abgehandelt werden. Bei den Frauen sind nur sechs näher untersuchte Fälle von olfacto-genitalen Entwicklungsstörungen beschrieben worden. Zwei davon entstammen dem älteren Schrifttum und sind unvollkommen dokumentiert. Vier weitere Beobachtungen wurden in letzter Zeit als "olfacto-genitale Dysplasie" veröffentlicht.

I. Die bisher bekannten Mißbildungen im Geruchssystem kombiniert mit Hypogenitalismus beim Mann.

Fall 1

Das gleichzeitige Auftreten von olfactorischen und genitalen Fehlentwicklungen ist erstmalig im Jahre 1856 in der spanischen

Literatur von DE SAN JUAN beschrieben worden. Es handelte sich dabei um einen Mann mit hypoplastischen Genitalien, bei dessen Sektion das Fehlen der Bulbi olfactorii bemerkt wurde.

Fall 2

1861 seziierte HESCHL die exhumierte Leiche eines 45-jährigen Mannes und erhob folgenden Befund:

Gehirn:

Beiderseitige Agenesie von Bulbus, Tractus, Trigonum, Striae und Sulci olfactorii. Die Lamina cribrosa des Siebbeins war kleiner und zeigte weniger Löcher als üblich, wobei die Löcher zwar von Fortsätzen der Dura mater durchzogen wurden, in diesen waren jedoch keine Nerven vorhanden. Ebenfalls enthielt die Riechschleimhaut keine Nerven, wie auch in der übrigen Nasenschleimhaut keine Trigeminusäste sichtbar wurden. Der Verfasser betont allerdings, daß die Leiche infolge der Exhumierung schlecht erhalten war.

Genitalien:

Spärliche Behaarung, Penis nur ein Zoll lang, kleiner Hodensack mit bohngroßen Hoden, kleine und schlaffe Nebenhoden, anstelle der Samenkanälchen eine sulzartige Masse, Vasa deferentia nur von Bindfadendicke, kleine Samenblasen.

Kehlkopf und Luftröhre zeigten die für weibliche Individuen charakteristische Größe und Weite.

Fall 3

1914 veröffentlichte WEIDENREICH eine Arbeit, in der er von der Obduktion eines 68-jährigen Mannes berichtet.

Gehirn:

Beiderseitiges Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius. In der rechten Hemisphäre fehlte außerdem der Gyrus subcallosus; die linke Hemisphäre wies ein schwach ausgeprägtes Tuber olfactorium auf, welches wie rechts ein abgerundetes Höckerchen an seiner basalen Fläche enthielt. Ferner fehlte der linke Gyrus rectus. Die beiderseitig gut ausgebildete Substantia perforata anterior stand nur mit den Höckerchen am Tuber olfactorium in Verbindung. Gute Ausbildung des linksseitigen Broca'schen Diagonalbandes, welches sich in den auf dieser Seite vorhandenen Gyrus subcallosus verfolgen ließ. Fornix, Ammonshorn und Striae longitudinales beiderseits normal. Die Lamina cribrosa zeigte normal große, jedoch zahlenmäßig verringerte Löcher. Die innere Nase war bis auf eine Septumdeviation unauffällig; die schwach gelb pigmentierte Riechregion ließ typische Fila olfactoria erkennen.

Genitalien:

Insgesamt deutliche Hypoplasie: nur mäßige Schambehaarung, kleiner Penis von 5 cm Länge und 2 cm Durchmesser, langes "kindliches" Präputium, kleiner Hodensack mit kleinen und weichen Hoden, verhältnismäßig große Nebenhoden, Samenkanälchen nur spärlich vorhanden und sehr kurz.

Kehlkopf:

Auffallend klein und mit dem dazugehörigen Luftröhrenabschnitt an den eines Knaben erinnernd.

Die übrigen Befunde:

Eunuchoider Körperbau mit charakteristischen Disproportionen des Skelets. Nur spärliche Achselbehaarung; Bartbehaarung nur am Kinn. Hoden und Hypophyse waren histologisch wegen des schlechten Erhaltungszustandes der Leiche nicht verwertbar.

WEIDENREICH betonte, daß der Mann zu Lebzeiten einen sicher nachgewiesenen Geruchssinn hatte und erklärte die Höckerchen am Tractusabgang als Rudimente der Bulbi olfactorii. Außerdem konnte der Autor zeigen, daß bei anderen Individuen mit Olfactoriusdysplasie, deren Geruchsvermögen nachträglich bestätigt worden ist, immer eine ausgebildete Riechschleimhaut mit Riechnerven zu finden war. Die Fila olfactoria lassen sich bei der Obduktion bis zur - wenn auch vermindert - durchlöcherten Lamina cribrosa des Siebbeins verfolgen. Dagegen ergeben die Sektionsbefunde bei Riechnervendefekten mit nachgewiesener Anosmie ein Fehlen der Löcher im Os ethmoidale.

Fall 4

1930 beschrieb ALTMANN einen Mann mit Agenesie der Bulbi olfactorii, bei dem die histologische Untersuchung der Hoden ergab, daß die Samenkanälchen kein Lumen hatten und nur wenige Samenfäden sichtbar wurden. Ebenfalls waren keine Leydig'schen Zwischenzellen vorhanden.

Fall 5

1932 wurde von OOLDBERG eine Arbeit über einen 67-jährigen Mann publiziert, der an einer Bronchopneumonie gestorben war.

Neben einem großen Körperbau mit Merkmalen eines konstitutionellen Eunuchoidismus, Atrophie der Genitalien, Adipositas im Bereich der Nates sowie dem Fehlen der Achselhöhlen- und Kinnbehaarung war eine weibliche Brustentwicklung auffällig, die sich

im 20. Lebensjahr ausgebildet hatte. Zu Lebzeiten soll der Mann eine feminine Stimme und außerdem Geruchswahrnehmungen gehabt haben.

Gehirn:

Fehlen der Bulbi und Tractus olfactorii; mißgebildete Riechfurchen. Schädel: Lediglich die Lamina cribrosa ist anormal, die Dicke beträgt nicht mehr als 1 mm, 3 Löcher auf der linken und 4 auf der rechten Seite; in diesem Bereich Verdickung der Dura mater. Auf der Lamina cribrosa befand sich eine bräunlich-graue schleimig-fibröse Masse, die nur aus faserigem Bindegewebe ohne jegliche Nervenanteile besteht. Der Verfasser nahm an, daß die "Geruchssperzeption" über den Trigemminus (Nervus ethmoidalis) erfolgte.

Fall 6

1940 schilderte KANAI den Fall eines 20-jährigen japanischen Bauern, der bis zum 12. Lebensjahr eine normale Entwicklung aufwies. Dann kam es zu einer zunehmenden Entwicklungsstörung des Körpers mit Ausbleiben der Pubertätsentwicklung, Verkümmern der Genitalien und abnormer subkutaner Fettablagerung an den Lenden, im Unterbauch, Mons pubis und Nates. Außerdem trat eine Störung des Wasserhaushaltes mit Polyurie und Polydipsie sowie eine beiderseitige Sehnervenatrophie mit Erblindung auf. Die klinischen Befunde entsprachen denen einer Dystrophia adiposogenitalis bzw. einem Eunuchoidismus. Im Alter von 20 Jahren verstarb der Patient an einer Pleuritis exsudativa.

Gehirn:

Rechtsseitiges Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius. Links dagegen normale Entwicklung derselben. Das Trigonum olf. war rechts stark atrophisch aber an normaler Stelle sichtbar und in den Gyrus olfactorius lateralis übergehend. Rechts Fehlen der Striae olfactoriae. Sulcus olf. rechts etwas kürzer und seichter als auf der gesunden Seite. Verschmälerung des rechten Gyrus olf. lateralis, der hinten vom Gyrus diagonalis begrenzt wird. Dieser setzt sich vorn in den Gyrus subcallosus fort. Area adolfactoria und Fornix normal. Verschmälerung des rechten Gyrus hippocampi. Der zugehörige Uncus ist stark gebogen, schmal und gegen den Gyrus hippocampi gedrückt. Der Hippocampus erscheint etwas atrophisch, besonders im vorderen Teil. Thalamus und Hypothalamus makroskopisch normal.

Fall 7

1944 wurde von KALLMANN, SCHOENFELD und BARRERA eine Gruppe von 48 Eunuchoiden (12 Frauen und 36 Männer) untersucht und zum ersten

Mal auf die Vererbbarkeit der als "KALLMANN-Syndrom" bezeichneten Kombination von idiopathischem, hypogonadotropen Eunuchoidismus mit Anosmie hingewiesen. Unter diesen 48 Personen ließ sich ein familiärer Hypogonadismus in drei von 42 Familien nachweisen. In diesen drei Familien, unter deren Familienangehörigen noch mehrere Eunuchoiden vorhanden waren, befanden sich 11 eunuchoiden Männer und eine eunuchoiden Frau. Von den 11 Männern hatten 9 eine Anosmie, 8 eine Farbblindheit, 5 eine Synkinesie und 2 einen Cerebraldefekt. Aus einer der genannten Familien wurden zwei Fälle kurz geschildert, die einen Onkel und seinen Neffen betrafen.

Onkel: 42-jährig, geboren in Rußland, während der Kindheit unterernährt und extrem mager, jedoch geistig normal entwickelt. In der Praepubertät gelegentliche Erektionen, die bald sistierten. Nie eine Ejakulation, keine Rasur, hohe Stimme, völliges Desinteresse am anderen Geschlecht. Körpergröße 167 cm. Gewicht 80 kg. Penis: 6 cm Länge und 4 cm Umfang (einem 11-jährigen Knaben entsprechend). Beide Testes hypoplastisch aber vollständig deszendiert. Prostata nicht palpabel. Scham- und Achselbehaarung sehr spärlich. Röntgenologisch: kleines, männlich konfiguriertes Becken mit abgeflachtem Sakralteil; alle Epiphysenlinien verschlossen. Olfaktometrisch (Standardmethode nach ELSBERG): komplette Anosmie. Nach einer Hormontherapie mit Testosteron-Propionat kam es innerhalb eines Monats zur Ausbildung der sekundären Reifezeichen, und die sexuelle Reifung - kenntlich durch das Auftreten von Ejakulationen - stellte sich in weniger als sechs Monaten ein.

Fall 8

Neffe: 19-jährig, überdurchschnittliche Intelligenz, zarte und dünne Haut, Körpergewicht von 70 kg bei einer Körpergröße von 162 cm. Penis (im Alter von 21 Jahren nach 2-jähriger Gonadotropin-Behandlung): 4 cm Länge und 3,5 cm Umfang (einem Neugeborenen entsprechend). Testes weich und klein, aber vollständig deszendiert. Prostata nicht palpabel, keine Scham- oder Achselbehaarung. Hohe Stimme. Röntgenologisch: männlich geformtes Becken mit konvergierenden Darmbeinschaufeln und prominenten Dornfortsätzen. Keine Abnormalitäten bezüglich Sitz und Form der Sella turcica. Olfaktometrisch: hochgradig reduzierte Geruchsperzeption.

6 Monate nach einer intramuskulären Androgentherapie kam es zur guten Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Zunahme der Körpergröße, Wandlung des Körpers in proportionierte Formen und Abnahme der Fettansammlungen in den Brüsten, Nates und im Mons pubis. Mit 23 Jahren hatte er seine erste Ejakulation, und ein Jahr später begann er sich zu rasieren.

Nach Angabe der Autoren zeigten die anderen Eunuchoiden ähnliche Befunde. Endokrinologisch war bemerkenswert, daß die genannten Fälle durchweg eine Hypogonadotropinurie aufwiesen. Eine Gonadotropinbehandlung führte - selbst bei einer Dauer von drei Jahren - zu keinem Effekt, während es durch hohe Dosen von Androgenen zu einer guten Entwicklung der sekundären Reifezeichen kam.

Fall 9

1947 fand KÖHNE bei der Sektion eines eunuchoiden Mannes einen angeborenen Olfactoriusdefekt.

Gehirn:

Fehlen beider Nn. olfactorii (Bulbi und Tractus olf.). Das im Paraffinschnitt untersuchte Zwischenhirn zeigt mikroskopisch offenbar keine Veränderungen. Die Hypophyse ist klein und liegt in einem kleinen Hypophysenbett. Histologisch fällt eine Vermehrung der basophilen Zellen im gesamten Vorderlappen auf. Während die eosinophilen Zellen normal sind, erscheinen die chromophoben ungewöhnlich klein.

Genitalien:

Unterentwickelter Penis (einem 8- bis 10-jährigen Knaben entsprechend), nur haselnußgroße Prostata. Die erbsengroßen Hoden zeigen histologisch auffallend kleine und zahlenmäßig verminder-te Samenkanälchen, deren Lumen eng und teilweise sogar verschlossen ist. Keinerlei Differenzierung des Keimepithels in die bekannten Stadien der Spermiogenese. Keine sicher nachweisbaren Leydig'schen Zwischenzellen.

Die übrigen Befunde:

Andere eunuchoide Zeichen: fehlende Bart- und Schambehaarung, breites Becken, grazile Extremitäten. Zu Lebzeiten soll eine hohe Stimme bestanden haben.

Fall 10 - 16

1961 sind sieben Fälle von männlichem sekundären Hypogonadismus in Koinzidenz mit Anosmie von NOWAKOWSKI und LENZ summarisch mitgeteilt worden. Es handelte sich um chromatin-negative Patienten; zwei hatten einen normalen Chromosomensatz von 46 inklusive der XY-Geschlechtschromosomen. Im Urin konnten keine Gonadotropinausscheidungen gemessen werden. Hodenbiopsien ergaben das typische histologische Bild eines sekundären Hypogonadismus mit dem Fehlen der Leydig'schen Zwischenzellen. Die Mutter eines Patienten sowie deren Bruder waren vollständig anosmisch. Die Mutter

eines anderen Eunuchoiden wies eine partielle Anosmie auf. In der älteren Generation war ein Urgroßvater vollständig anosmisch, hatte aber 13 Kinder, von denen lediglich eine Tochter eine komplette Anosmie zeigte. Unter den untersuchten Familien entdeckten die Autoren nicht einen einzigen weiblichen Eunuchoiden - sei es nun mit oder ohne Anosmie.

Fall 17

1963 haben DE MORSIER und GAUTHIER sechs eigene Beobachtungen von "olfacto-genitaler Dysplasie" veröffentlicht, die sie bei drei Männern, einem männlichen Säugling und bei zwei Frauen gemacht haben.

Die erste Schilderung betrifft einen 64-jährigen oligophrenen Epileptiker (Paul Ch.).

Kopf:

Asymmetrischer Schädel mit erheblicher Prognathie des Unterkiefers. Sella turcica wenig vertieft, aber im Normbereich. Gehirn: Gewicht von 1350 g. Auf der rechten Seite fehlt der Bulbus olfactorius, die Riechfurche ist abgeflacht, der Gyrus rectus ist verkürzt. Linksseitig normale Ausbildung von Bulbus, Riechfurche und Gyrus rectus. Beide Frontallappen sind deutlich voneinander getrennt. Von jeder Hemisphäre wurden 10 vertikofrontale Schnitte nach Weigert gefärbt und untersucht. Während die Kerne des Tuber cinereum deutlich zu erkennen sind, zeigt sich der übrige Hypothalamus hypoplastisch. Mißbildungen im Bereich der Temporallappen inklusive der Nuclei amygdalae. Ein Schnitt durch Rostrum und Corpus callosum läßt linksseitig den gut entwickelten Tractus olfactorius erkennen, rechts sieht man in der Riechfurche eine abgerundete Höckerbildung von ungeordneter Struktur. Weiterhin links schlechte Differenzierung der Rinde von Area adolfactoria, Gyrus rectus und Gyrus orbitalis. In der grauen Substanz unentwickelte Haufen von Myelinfasern. Die Ammonshörner sind nicht verändert. - Über den Geruchssinn keine Angaben.

Genitalien:

4 cm langer Penis; kirschgroße Hoden von weicher Konsistenz mit histologisch sehr dichtem Stroma und ungewöhnlich kleinen Samenkanälchen ohne Keimepithel. Im interstitiellen Gewebe keine Leydig'schen Zwischenzellen. Der Mann soll nie eine sexuelle Betätigung gehabt haben.

Die übrigen Befunde:

Eunuchoidismus mit den entsprechenden Körperdisproportionen: kurzer und schmaler Rumpf, schmale Schultern, breites Becken, lange Extremitäten (Arme: 83 cm, Beine: 86 cm). Unterentwickelte Muskulatur bei guter Entwicklung des subkutanen Fettgewebes, besonders im Bereich der Brust, der Hüften und der Nates. Feine, trockene und haarlose Haut, keine Barthaare, geringe Achsel- und

Schambehaarung, dagegen üppiges Kopfhaar. Weibliche Kehlkopfform.

Fall 18

Die zweite Schilderung betrifft einen schwachsinnigen Mann, der im Alter von 62 Jahren nach einer Megasigmoid-Operation verstorben war (Ernest B.).

Gehirn:

Gewicht von 1120 g. Auf beiden Seiten fehlen die Bulbi olfactorii, in der nur angedeuteten Riechfurche sieht man jeweils eine Vorwölbung von Reiskorngröße. Ferner Mißbildungen im Bereich der Stirnrinde, vollständige Agenesie der Balkenkommissur und der Commissura anterior cerebri. Das in Sagittalschnitte unterteilte und nach Nissl, van Gieson und Woelke gefärbte Zwischenhirn läßt normale Nuclei supraoptici und paraventriculares erkennen. Die Untersuchung des Tuber cinereum ergibt ebenfalls keine pathologischen Abweichungen. Normale Ausbildung der Ammonshörner.

Genitalien:

4 cm langer Penis; winzig kleine Hoden mit einem Gesamtgewicht von nur 1 g. Histologisch weder Spermien noch Leydig'sche Zwischenzellen nachweisbar.

Die übrigen Befunde:

Körpergewicht: 42 kg, Körpergröße: 171 cm, Armlänge: 80 cm, Beinlänge: 101 cm. Auffallend verweichlichte Gesichtszüge, Fehlen des Bartwuchses sowie der Achsel- und Schambehaarung. Zu Lebzeiten soll eine hohe Stimme bestanden haben. Die genetische Untersuchung aus Nervenzellen und Neuroglia des Gehirns ergab einen männlichen Chromatinbefund.

Fall 19

Die dritte Beobachtung betrifft einen 60-jährigen Mann (Henri G.), der nur klinisch untersucht wurde. Er litt an einer linksseitigen Migräne, was Anlaß zu einer neurologischen Exploration gab. Hierbei wurde eine linksseitige Anosmie aufgedeckt, die wegen der völligen Intaktheit der Regio olfactoria als zentral angesehen werden muß. Ferner besteht eine Schädelasymmetrie mit hypoplastischer linker Gesichtshälfte.

Genitalien:

Unterentwicklung sämtlicher Geschlechtsmerkmale. Die kirschgroßen Hoden ergaben bei einer Biopsie den Ausfall jeglicher Spermio-genese in den Samenkanälchen. Leydig'sche Zwischenzellen sind ebenfalls nicht vorhanden. Der Patient hat - obwohl unterentwickelt - eine normale Vita sexualis und ist zum zweiten Mal verheiratet. Jedoch besteht auch in dieser Ehe Kinderlosigkeit,

während seine erste Frau inzwischen Kinder aus einer zweiten Ehe hat.

Die übrigen Befunde:

Die Untersuchung der Körpermaße ließ einen eunuchoiden Körperbau erkennen. Eine Sexchromatinanalyse ergab einen genetisch negativen Befund. Bemerkenswert ist aber, daß die Chromosomen in der Größe des Chromosomenpaares Nr. 16 eine Translokation aufwiesen; außerdem war das Y-Chromosom abnorm vergrößert.

Fall 20

Als vierter Kasus wird ein im 2. Lebensmonat verstorbenes Kind (André B.) erwähnt.

Gehirn:

Meningocele im Frontal- und Occipitalbereich (außerdem Spina bifida). Keinerlei Anlage der Bulbi olfactorii. Vergrößerung der Gyri recti, Agenesie des Corpus callosum sowie der vorderen Kommissur und des Kleinhirnwurmes. Gute Ausbildung der Ammonshörner, Mißbildungen im Bereich des Hypothalamus mit vollständigem Fehlen des Tuber cinereum.

Genitalien:

Der Descensus testiculorum hatte noch nicht stattgefunden.

II. Die "olfacto-genitale Dysplasie" bei der Frau.

In der älteren Literatur sind nur zwei Arbeiten über weibliche olfacto-genitale Störungen bekannt, die von MIRSALIS (1929) sowie von KALLMANN und Mitarbeiter (1944) veröffentlicht wurden. Aus der jüngeren Zeit können vier weitere Fälle aufgeführt werden, die wegen ihrer ausführlicheren Befunde eher eine Vergleichsmöglichkeit mit unserem neuen, noch zu schildernden Fall aus der Berliner Universitäts-Frauenklinik bieten. Hiervon stammen die beiden ersten Beobachtungen aus der Schweiz von DE MORSIER und GAUTHIER (1960, 1963), ein weiterer Fall aus dem Elsaß von MULLER (1963) und ein vierter aus Frankreich von BELAISCH und Mitarbeiter (1965).

Fall 21

1929 teilte MIRSALIS einen "neuen Fall von Arminencephalie" mit. Der Befund wurde anlässlich einer Sektion im Anatomischen Insti-

tut in Greifswald bei einer 76-jährigen Frau erhoben, welche verwitwet und kinderlos an einem Magen-Carcinom gestorben war. Über ihr Riechvermögen zu Lebzeiten bestand nur die Angabe, daß sie "Chlorkalk" wahrgenommen hätte.

Gehirn:

Gewicht 1182 g. Rechts: Fehlen des Bulbus olfactorius, nur rudimentäre Anlage des Tractus olfactorius als 14 mm langer und 2 mm breiter Strang. Dazugehöriger Sulcus olf. nur schwach ausgeprägt. Tuber olfactorium vorhanden aber im ganzen etwas schmaler und kleiner als normal. Links: Vollständiges Fehlen von Bulbus und Tractus olf., Tuber olfactorium nur schwach ausgeprägt. Striae olf. nicht vorhanden. Ebenso kein Sulcus olf. ausgebildet. In einer Furche, die dem hintersten Teil des Sulcus olf. entsprechen würde, liegt ein ovales, plattes, spitz in ein Fädchen auslaufendes Höckerchen. Kein Gyrus rectus. Keine Aufteilung zwischen Gyrus par-olfactorius post. und Gyrus parolf. ant., Abflachung der Area parolf., Gyrus cinguli und hippocampi normal. Die Laminae cribrosae zeigen bemerkenswerte Anomalien: Sie sind sehr tief liegend und im Durchmesser etwa zweimal kleiner als normal. Rechts sind vier und links fünf Löcher vorhanden. Fila olfactoria sind nicht auszumachen. Hypophyse: sehr klein mit einem Gewicht von nur 228 mg. Tiefliegende und sehr schmale Sella turcica mit einem Transversaldurchmesser von 10,5 mm.

Genitalbefund:

Spärliche Schambehaarung. Clitoris und Labien von normaler Größe. Auffallend schmale Dammgegend. Enge und lange Vagina. Kleine spitze Portio mit rundem, kleinen Orificium (keine Geburten). Uterus- und Ovariengröße nicht bestimmbar, da von Karzinomgewebe durchwachsen.

Die übrigen Befunde:

Eunuchoider Habitus mit einer Beinlänge von 84 cm (Oberschenkel-länge: 42 cm) und einer Armlänge von 70 cm bei einer Körpergröße von 148 cm. Nase und Naseninneres makroskopisch unauffällig. Hypoplastische Schilddrüse.

Fall 22

1944 haben KALLMANN und Mitarbeiter neben den bereits oben angeführten Beobachtungen von Hypogonadismus und Anosmie beim Mann auch eine weibliche Person erwähnt, deren Familie im Gegensatz zu den anderen nicht erblich mit Eunuchoidismus belastet war.

Es handelt sich um eine 62-jährige Frau mit eindeutiger Anosmie und vollständiger Farbblindheit sowie teilweiser Taubheit. Weiterhin: geistige Unterentwicklung, stark ausgeprägter Diabetes; kinderlos, obwohl seit dem 18. Lebensjahr verheiratet. Knabenhafte Erscheinung. Erfolgreiche Operationen wegen persistierender Amenorrhoe und Sterilität. In der Jugend galt sie als "hypersexuell", obwohl sie körperlich schlecht entwickelt war und kaum eine Scham- oder Achselbehaarung aufwies.

Fall 23

1960 haben DE MORSIER und GAUTHIER über eine junge Frau (Ariane B.) mit Anosmie und primärer Amenorrhoe berichtet, die im Alter von 24 Jahren an einem kongenitalen Herzfehler (Ebstein Syndrom) verstarb.

Gehirn:

Gewicht von 1205 g; Agenesie beider Bulbi olfactorii und der Riechfurchen. Mißbildungen im Bereich der Gyri recti und orbitales sowie in den frontalen, parietalen und temporalen Gehirnwindungen. Frontal- und Temporallappen sind links größer als rechts. Beide Ammonshörner sind gut ausgebildet. Der Hypothalamus ist beiderseits hypoplastisch, ebenso die vorn angrenzenden Frontallappen (mit Gyrus rectus, Gyrus cinguli, Area olfactoria, Rostrum Striae longitudinales, Tractus olfactorii). Die Hypothalamuskern (Nuclei supraoptici, accessorii, paraventriculares) sind jedoch mikroskopisch gut entwickelt, wie auch die Kerne des Tuber cinereum der Norm entsprechen. Das Ependym der lateralen Ventrikel auf beiden Seiten des Nucleus caudatus zeigt embryonale Zellformen. Der Aqueductus Sylvii ist fast geschlossen und weist eine kleine Meningocele auf. - Ariane B. hatte niemals ein Geruchsempfinden.

Genitalbefund:

Beide Eierstöcke sind winzig klein und enthalten eine geringe Anzahl von Primordialfollikeln und wenige atretische Follikel. Außerdem existiert nur ein einziges Follikelbläschen.

Die übrigen Befunde:

Körpergröße von 150 cm. Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale. Die Untersuchung der Nervenzellen war bezüglich des Sexchromatins positiv.

Fall 24

1963 haben nochmals DE MORSIER und GAUTHIER eine 36-jährige Frau (Marcelle B.) mit ungeklärter sekundärer Amenorrhoe beschrieben, bei der zufällig eine linksseitige Anosmie entdeckt wurde.

Gynäkologischer Befund:

Die Patientin hatte zwischen dem 16. und 19. Lebensjahr zweimal schwach menstruiert. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind gut entwickelt. Keine Vita sexualis. Die innere Untersuchung der Gebärmutter und der Adnexe anlässlich einer Appendektomie ergab einen kleinen infantilen Uterus und winzig kleine Eierstöcke. Die hierbei durchgeführte Biopsie des rechten Ovars zeigte histologisch eine stark reduzierte Oogenese. Endokrinologisch: normale Gonadotropinausscheidung im Harn.

Die übrigen Befunde:

Die Körpermaße wiesen eunuchoide Proportionen auf. Funktionsprüfungen der Schilddrüse und der Nebennieren führten zu Normwerten;

normale 17 Ketosteroidausscheidung. Die Sexchromatinanalyse ergab einen genetisch positiven Befund. Die Geschlechtschromosomen zeigten einen rein weiblichen XX-Karyotyp.

Fall 25

1963 diagnostizierte MULLER einen weiteren Fall von "olfactogenitaler Dysplasie" bei einer 22-jährigen anosmischen Patientin, welche schon seit 1960 wegen einer primären Amenorrhoe unter klinischer Beobachtung stand.

Rhinologischer Befund:

Anamnestisch wurde angegeben, daß der Geruchssinn seit frühester Kindheit fehlte. Eine rhinologische Untersuchung nebst Tomographien des Siebbeins ließen keine pathologischen Veränderungen der äußeren Geruchswege erkennen, so daß eine zentral bedingte Anosmie angenommen werden mußte. Eine Luftenzephalographie zeigte eine Erweiterung im oberen, äußeren Winkel des linken, lateralen Ventrikels, ferner eine Ausdehnung des sub-pinealen Rezessus und des vierten Ventrikels. Das Ergebnis deutete auf eine Hypoplasie verschiedener Hirnabschnitte hin.

Gynäkologischer Befund:

Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale: keine Brustentwicklung, weit voneinander entfernte Brustwarzen, nur spärliche Scham- und Achselbehaarung. Die 1960 durchgeführte gynäkologische Untersuchung ergab: atrophische Vulva, unterentwickelte große und fehlende kleine Schamlippen; nur rectal tastbare, infantile und stark anteflektierte Gebärmutter; Ovarien nicht fühlbar. (Die Patientin hatte inzwischen geheiratet und übte regelmäßigen Geschlechtsverkehr ohne jedwede Dyspareunie aus.)

Die später durchgeführte Laparoskopie und Probepelaparotomie ließen die beiden kleinen, kaum 2 cm langen, glatten Ovarien ohne die geringste Narbenbildung erkennen. Die histologische Untersuchung einer Keilexzision zeigte einige Primärfollikel und wenige atretische Follikel, jedoch keine Gelbkörper oder Gelbkörpernarben.

Endokrinologischer Befund:

Normale Gonadotropinausscheidung im Harn (zwischen 5 und 25 MUE). Nach Verabreichung von 3 mal 5000 Einheiten Choriongonadotropin keine ovarielle Reaktion oder Veränderung der Pregnanoliolausscheidung. Monophasische Basaltemperaturkurve. Atrophische Vaginalabstriche. Atrophisches Endometrium, das bei zweimaliger Curettage kein Material ergab, jedoch 29 Tage nach Beginn einer Östrogen-Gestagen-Therapie zu einer menstruationsähnlichen Blutung führte.

Die übrigen Befunde:

Kleiner, normal proportionierter Körper von 155 cm Größe und 50 kg Gewicht. Weiblicher XX-Karyotyp, jedoch cytogenetisch Verminderung des Sexchromatins.

Fall 26

1965 haben BELAISCH und Mitarbeiter zwei Fälle von primärer, normogonadotroper Amenorrhoe mitgeteilt, wobei eine der beiden Beobachtungen als "olfacto-genitale Dysplasie" bezeichnet wurde. Es handelt sich um eine 34-jährige Frau mit Anosmie, die 1961 erstmalig wegen primärer Amenorrhoe und Sterilität zur Untersuchung kam.

Rhinologischer Befund:

Die Patientin gab in der Anamnese an, keinen Geruchssinn zu haben. Nach den Angaben ihrer Adoptivmutter soll auch weder in der Kindheit noch in der Jugend ein Geruchsvermögen zum Beispiel für Kaffee, Gas oder Kölnisch Wasser bestanden haben. Die otorhinologische Untersuchung bestätigte die Anosmie, wobei die Nasenhöhlen bis auf eine unschwellige allergische Rhinitis (die aber als Grund kaum infrage kam) nicht pathologisch verändert waren. Tomographien der Regio ethmoidalis ließen eine atypische Verkleinerung und Verformung des Siebbeins erkennen; die Sulci nervi olfactorii sind nicht sicher dargestellt.

Gynäkologischer Befund:

Normale Scham- und Achselbehaarung; gut ausgebildete Brüste, deren Entwicklung aber wahrscheinlich durch wiederholte Hormoninjektionen im 18. Lebensjahr hervorgerufen wurde, wodurch gleichzeitig artefizielle Menstruationen entstanden. (Nach dem Absetzen der Hormonbehandlung kam es dann zu einer Amenorrhoe.) Die gynäkologische Untersuchung ergab: hypoplastische Vulva, enge und empfindliche Scheide, kurzes Collum ohne Zervixschleim, kleine infantile Gebärmutter, nicht tastbare Adnexe. Eine Laparoskopie bestätigte den hypoplastischen Uterus; die Eierstöcke hatten Olivengröße. Eine Knipsbiopsie aus dem rechten Ovar ließ histologisch einige Primärfollikel und eine reduzierte Oogenese erkennen.

Endokrinologischer Befund:

Normale Gonadotropinausscheidung im Harn (zwischen 5 und 30 Mäuse-Uterus-Einheiten). Nach Verabreichung von Dexamethason und 3 mal 5000 Einheiten Choriongonadotropin wie nach einer längeren Therapie mit Choriongonadotropinen über 2 Monate erfolgte keine ovarielle Reaktion, weder bezüglich der Regel noch der Pregnandiolausscheidung noch der Zervixschleimproduktion. Eine angebotene Behandlung mit menschlichem Menopausengonadotropin wurde von der Patientin abgelehnt.

Die übrigen Befunde:

Kleiner, normal proportionierter Körper von 155 cm Größe. Kein Anhalt für irgendwelche Funktionsstörungen von seiten der Schilddrüse, der Nebennierenrinde oder des Hypophysenhinterlappens. Die Chromosomenuntersuchung aus einem Stück Bauchfaszie ergab einen normalen Karyotyp von 46 Chromosomen mit weiblichen XX-Geschlechtschromosomen.

E. EIN NEUER FALL VON "OLFACTO-GENITALER DYSPLASIE" AUS DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK BERLIN.

Anlaß zu den bisherigen Literaturstudien und Untersuchungen war ein neuer Fall von "olfacto-genitaler Dysplasie", der in der Frauenklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. H. Lax) in der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. med. J. Hammerstein) gefunden wurde und im folgenden näher geschildert werden soll.

Es handelt sich um eine jetzt 26-jährige Patientin, die im April 1961 erstmalig die Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik wegen primärer Amenorrhoe aufsuchte. Sie wurde zunächst bis zum August 1961 hormonal behandelt, dann aber drei Jahre aus den Augen verloren. Im August 1964 erschien die Patientin erneut in der Universitäts-Frauenklinik; sie hatte inzwischen im Jahre 1962 geheiratet und klagte über Kinderlosigkeit. Eine gründliche Durchuntersuchung anlässlich eines stationären Aufenthaltes deckte schließlich die Kombination von primärer Amenorrhoe, Sterilität und Anosmie auf. Seitdem steht die Patientin ununterbrochen in poliklinischer Behandlung.

I. Kasuistik (Christel H.)

1) Anamnese:

Familienanamnese:

Vater gesund. Mutter 1948 an Lungenentzündung gestorben. Unter fünf Geschwistern zwei Zwillingsschwestern. Hiervon ein Zwilling gesund, verheiratet, drei Kinder. Bei der anderen Schwester besteht ein Wasserkopf. (Laut Auskunft der Neurochirurgischen Universitätsklinik Berlin, wo diese Zwillingsschwester untersucht und pneumenzephalographiert wurde, soll es sich hierbei um einen asymmetrischen Hydrocephalus handeln; eine vorübergehende Pleiocytose im Liquor wurde unter Vorbehalt als Manifestation einer chronischen Encephalitis gedeutet. Es ist jedoch keine Geruchsstörung bekannt. Außerdem soll diese Schwester einen normalen Zyklus mit Tendenz zur Hypermenorrhoe haben).

Entwicklungsanamnese:

Geboren am 4. März 1941. Bezüglich ihrer körperlichen Entwicklung gab die Patientin an, früher immer klein und schwach gewesen zu sein. Erst nach dem 15. Lebensjahr stärkeres Wachstum und erhebliche Gewichtszunahme. Telarche mit 15, Pubarche mit 17 und Axillarche mit 23 Jahren. Primäre Amenorrhoe, erste Blutung mit etwa 17 bis 18 Jahren nur durch ärztliche Hormonbehandlung. Keine Spontanblutungen. Außerdem bisher noch nie Geruchswahrnehmungen.

Frühere Krankheiten:

Kinderkrankheiten: Masern, Ziegenpeter und Keuchhusten. Als Kind Polypenentfernung und Mandeloperation. Ferner in jungen Jahren von einem Wagen auf den Kopf gefallen, wahrscheinlich Gehirnerschütterung. Bis auf eine Blinddarmoperation 1960 sonst nie ernstlich krank gewesen. Seit dem 12. Lebensjahr zeitweilige Kopfschmerzen im Stirnbereich, die von 1960 an fast täglich auftreten, jedoch nach Tabletteneinnahme nachlassen.

2) Internistische Befunde:

Im Verlauf der Gesamtdiagnostik wurde die Patientin in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (Oberarzt Priv.-Doz. Dr. med. Freyschmidt) untersucht. Der klinische Befund ergab am 1. VII. 1965:

"Deutliche Adipositas der Patientin (77 kg bei einer Größe von 166 cm), jedoch ohne einen darüber hinausgehenden pathologischen Befund. Keine Schilddrüsenfunktionsstörung nach Radiojod-Test, scintigraphisch: normalgroße Schilddrüse.

Laboratoriumswerte:

- a) BSG: 4/10
- b) Natrium: 134 mval/l
- c) Kalium: 4,25 mval/l
- d) Calcium: 9,6 mg%
- e) Bilirubin i. Serum: 0,52 mg%
- f) Gesamtcholesterin: 207 mg%
- g) Blutbild: Hb: 13,4 g%
Ery: 4,44 Mill.
HbE: 30,2 gamma-gamma
Leuko: 5700
- h) Eiweiß- und Zuckerprobe im Harn: negativ
- j) Sediment: keine Zellen oder Bakterien.

Internistisch erhalten wir keinen Anhalt für eine endokrine Störung, insbesondere liegt eine Unterfunktion der Schilddrüse nicht vor."

3) Neurologische und rhinologische Befunde:

Zur Abklärung der Riechstörung wurde die Patientin an die Neurochirurgische und Neurologische Poliklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. A. Stender) verwiesen. Der neurologische Befund ergab am 16. X. 1964 eine komplette Anosmie für aromatische Geruchsstoffe bei erhaltener Wahrnehmung von Trigemiusreizstoffen, sonst weiter keine pathologischen Abweichungen. Ophthalmologisch ebenfalls keine Veränderungen am Augenhintergrund oder an den Gesichtsfeldern. Die Röntgenaufnahme des Schädels und der Sella turcica ließen einwandfreie Verhältnisse erkennen. Psychisch keine Besonderheiten. Auffallend am Allgemeinbefund waren die Hypotonie, die Blässe und die pastöse Hautbeschaffenheit. Hinweise auf einen intrakraniellen raumfordernden Prozeß (im Bereich des Zwischenhirns, intra-, supra- oder praesellär konnten nicht gewonnen werden (Oberarzt Dr.E.Ketz).

Eine später (am 19. I. 1965) in der Frauenklinik der FU Berlin wiederholte Röntgenaufnahme des Schädels zeigte (Dr. Meyer): "Symmetrisch angelegte Stirnhöhlen; große Siebbeinzellen; seitengleiche, stark pneumatisierte Keilbeinhöhlen; Kieferhöhlen beiderseits frei; unauffällige Pneumatisation der Mastoide; kein Anhalt für Frakturlinien; kein Hinweis auf eine traumatische Genese der Anosmie."

Das am 21. X. 1964 durchgeführte EEG im Laboratorium für Hirnstromuntersuchung an der Neurochirurgischen - Neurologischen Klinik der FU Berlin (Leitung: Prof. Dr. Götze) wurde folgendermaßen beurteilt: "Seitengleiches Alpha-Wellen-EEG, welches in den Ableitungen über den vorderen Temporalregionen vermehrt basale dysrhythmische Frequenzverlangsamungen aufweist. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den sonst rhythmischen Abläufen über den übrigen Hirnanteilen. Das EEG legt den Verdacht einer leichten Schädigung basaler Zentren nahe, bei sonst allgemein unauffälligem Hirnstrombild."

Die zur weiteren neurologischen Diagnostik vorgeschlagene Pneumenzephalographie und Ventrikeldarstellung wurde von der Patientin mit der Begründung abgelehnt, daß jener Eingriff bei einer ihrer beiden Zwillingsgeschwestern (s.o.) starke Schmerzen verursacht hätte.

Eine nochmalige Untersuchung der Geruchswege wurde am 22. X. 1964 in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik der FU Berlin im Städt. Krankenhaus Westend (Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Naumann) durchgeführt. Sie ergab: "Hohe Septumdeviation nach links mit starker Stegverbreiterung und Bodenleisten beiderseits. Beiderseits stark geschwollene Muscheln, Choanen vollständig durch stark vergrößerte hintere Muschelenden verlegt." Eine am gleichen Datum durchgeführte, groborientierende Geruchsprüfung mit verschiedenen Riechfläschchen zeigte eine abgeschwächte Reaktion auf Liqu. ammon. anisat., Schwefelwasserstoff und Chloroform. Andere Riechstoffe wie Kernseife, Aqua rosae, Terpentin, Spiritus Menth., Ammonium carbon. und Pyridin wurden überhaupt nicht wahrgenommen. Der zusätzlich getestete Geschmackssinn war nicht eingeschränkt.

Am 2. XI. 1964 erfolgte in Lokalanästhesie die submuköse Septumresektion nach KILLIAN nebst Konchotomie und Abtragung der hinteren Muschelenden beiderseits. Nach postoperativ komplikationslosem Verlauf wurde keine wesentliche Änderung der Geruchsperzeption festgestellt.

Bei einer zwei Jahre später (14. X. 1966) erfolgten Kontrolle des Riechvermögens mithilfe des neu eingeführten Olfactometers (in Anlehnung an die ELSBERG'sche Standard-Methode) wurde in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der FU Berlin eine beidseitige Anosmie objektiviert. Die hierbei gleichzeitig durchgeführte Rhinomanometrie deckte eine immer noch bestehende, eingeschränkte Luftdurchgängigkeit auf beiden Seiten auf.

4) Gynäkologische Befunde:

Die gynäkologische Untersuchung ergab am 26. VIII. 1964: "Äußeres Genitale ohne Besonderheiten; leichter Descensus der hinteren Vaginalwand; Fluor albus; kleine, konische Portio, kleiner, anteflektierter und mobiler Uterus; Ovarien nicht palpabel."

Eine am 19. X. 1964 durchgeführte Laparoskopie zeigte den zwar gut beweglichen, aber deutlich hypoplastischen Uterus; die Tuben waren unauffällig. Anstelle des linken Ovars war nur ein weißlicher Strang vorhanden. Das rechte, ebenfalls hypoplastische Ovar besaß eine längliche Form ("Kaninchenovar") und hatte eine glatte Oberfläche ohne Ovulationsnarben. Die zur gleichen Zeit entnommene Endometriumbiopsie ergab histologisch ein atrophisches Bild.

5) Cytogenetische Befunde:

Die cytogenetischen Untersuchungen wurden von Herrn Prof. Dr. med. Nevinny-Stickel im genetischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Berlin durchgeführt und führten zu folgenden Ergebnissen:

- a) Unter 500 neutrophilen Leukozyten fanden sich 5 mit Drumsticks und 8 mit Sessile nodules. Sonstige kleine Kernanhänge fehlten. Blutmorphologische Diagnose: positiv.
- b) Unter 50 untersuchten abgeschilferten Epithelzellen der Wangenschleimhaut waren 13 mit positivem Sexchromatin vorhanden.
- c) Bei der Chromosomenanalyse wurden vorerst 13 Zellteilungen für die Ermittlung des Karyotyps ausgewertet. 11 mal lagen 46 Chromosomen mit XX-Konstellation vor, 2 mal 45 Chromosomen mit XO-Konstellation. Demnach besteht anhand der bisher analysierten Zellen bei der Patientin ein XX/XO-Mosaik. Zur Erhärtung dieser Diagnose ist die Analyse weiterer Metaphasen vorgesehen.

6) Endokrinologische Befunde:

Die Basalhormonausscheidung (jeweils für 24 Stunden angegeben) wurde im Hormonlabor der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. med. J. Hammerstein) der Universitäts-Frauenklinik Berlin mit den dort üblichen Standardverfahren ermittelt.

	20.IV.61	15.V.61	12.X.64	24.XI.64
17-Ketosteroide in mg			7,4	
17-Hydroxy- Steroide in mg			6,2	
Gesamtöstrogene in gamma, davon:			8,9	
Östron			1,5	
Östradiol			6,6	
Östriol			2,4	
Pregnandiol in mg				1,8
Gonadotropine in MUE	unter 6	unter 8	unter 6	unter 3

Der zur hormonalen Funktionsdiagnostik am 26. VIII. 1964 entnommene cytologische Vaginalabstrich ergab einen SCHMITT-Grad 3-4 und entsprach somit einer vollen Östrogenwirkung.

Ein am 13. X. 1964 vorgenommener Metopiron-Test mit 6 Gaben von je 750 mg Metopiron in 4-stündigen Abständen (nach LIDDLE und Mitarbeiter 1959) bewirkte eine Ausscheidung der 17-Hydroxy-Steroide am 14. X. 1964 auf 22,1 mg und fiel damit in den Normbereich.

Zur Lokalisation der Amenorrhoeursache wurden verschiedene Hormonteste durchgeführt:

- a) Duogynon-Test (am 4. X. 1960 mit 2 Ampullen Duogynon im.): negativ.
- b) Östrogen-Test (am 7. X. 1960 mit 20 mg Progynon-Depot im.): positiv.
- c) Gestagen-Test (am 17. X. 1960 mit 10 mg Lutocyclin im.): negativ.
- d) Gonadotropin-Test (beginnend am 10. I. 1961 mit 5 im. Injektionen von je 1500 E Anteron (=PMS) in täglichen Abständen, gefolgt von 3 im. Injektionen à 2000 E Primogonyl (=HCG) am 16. I. 1961 ebenfalls in täglichen Abständen): negativ.

7) Endokrinologische Behandlung:

Aus der Anamnese war bekannt, daß die primär amenorrhoeische Patientin seit 1958 offenbar immer wieder versuchsweise mit Östrogenen und bzw. oder Gestagenen von verschiedenen Ärzten behandelt worden war, worauf sich ein- bis zweimal jährlich eine Blu-

tung eingestellt haben soll. Während der poliklinischen Behandlung erfolgte im Mai 1961 ein Zyklusaufbau mit Progynon-Depot und Chlormadinonacetat (Beginn am 5. V. 1961 mit 10 mg Progynon-Depot, am 15. V. 1961 zusätzliche Applikation von Chlormadinonacetat). Ein am 15. V. 1961 nach Papanicolaou gefärbter Vaginalabstrich deutete auf eine "mittlere Östrogenwirkung" hin. Die Wiederholung der Abstrichuntersuchung am 24. V. 1961 wies eine "deutliche Östrogen- und nur schwache Gestagenwirkung" auf; die gleichzeitig durchgeführte Strichabrasio ergab histologisch eine nur schwach angedeutete Sekretionsphase.

Drei Jahre später wurden - im Anschluß an die stationäre Behandlung im Oktober 1964 - drei zyklusgerechte perorale KAUFMANN'sche Schemata mit Progynon-C (30 Tbl. in 10 Tagen) und Primosiston (30 Tbl. in 10 Tagen) verabfolgt. Nach Beendigung der Tablettengabe kam es jeweils zur Entzugsblutung. Das erwünschte Rebound-Phänomen, nämlich das spontane Zustandekommen eines autochthonen Zyklus nach Absetzen der Hormonzufuhr, blieb jedoch aus.

Da uterine Ursachen für die primäre Amenorrhoe aufgrund der früheren Behandlungen und der diagnostischen Tests ausgeschlossen werden konnten und trotz mehrfacher Kontrollen keine Gonadotropinausscheidung im Harn meßbar war, wurde versucht, das Ovar mithilfe gonadotroper Hormonpräparate bzw. Clomiphen zu einer eigenen Funktion anzuregen. Eine bereits 1961 durchgeführte FMS/HCG-Applikation zeitigte keinen Erfolg (s. Gonadotropin-Test, S. - 55 -). Wegen des dringenden Kinderwunsches der Patientin wurden sechs Hormonkuren durchgeführt, und zwar viermal mit Clomiphen, gefolgt von einer Behandlung mit Schafshypophysen- und menschlichen Chorion-Gonadotropinen, an die sich eine nochmalige Clomiphen-Kur anschloß.
(Einzeldaten siehe Tabellen).

Erste Clomiphen-Behandlung:

Genau ein Monat nach der letzten induzierten Entzugsblutung wurden vom 21. IV. - 1. V. 1965 10 Tage lang 50 mg/die Clomiphen-Citrat verabreicht. Resultat: negativ; keine Blutung, kein thermogenetischer Effekt in der Basaltemperatur. Spinnbarkeit des Zervixschleims offenbar etwas intensiviert. Ferner: Adnexe beiderseits druckschmerzhaft. Verschlimmerung der Kopfschmerzen.

ÜBERSICHTSTABELLE

Datum	tägl. Clomiph- phen-Dosis	Zyto- logie	Spinn- barkeit	Farn- kraut	Preg- nandiol
1. Clomiph- behandlung					
21.IV.65	10 Tage 50 mg	3-4			
21.IV.-1.V.65					
28.IV.65		3-4	1 cm		
5.V.65		3-4	3 cm		
2. Clomiph- behandlung					
12.V.65	5 mal 150 mg	3			
16.-20.V.65					
19.V.65		2-3		+	
22.V.65		2		+	
26.V.65		3-2		+	
2.VI.65		3(-4)	8 cm	(+)	
9.VI.65		3-2	2 cm	-	
3. Clomiph- behandlung					
24.VI.65	10 Tage 50 mg	3			0,8 mg
25.VI.65		3	1 cm	-	
4.VII.65					
2.VII.65			1 cm	-	
5.VII.65		2-3	1 cm	-	
14.VII.65					0,5 mg
15.VII.65		3-4	4 cm	++	
4. Clomiph- behandlung					
16.VII.65	5 mal 150 mg		1 cm	-	
16.-20.VII.65					
25.VII.65		3-2	5 cm	-	0,7 mg
28.VII.65		2-3	5 cm		0,4 mg
1.VIII.65		2-3	3 cm	-	0,4 mg
4.VIII.65		3-4	2-3 cm	+	0,7 mg
12.VIII.65		3-4	2 cm	-	

Zytologie: Zur hormonalen Funktionsdiagnostik wurden Abstriche des Vaginalepithels nach Papanicolaou gefärbt und der Proliferationsgrad in der Gradeinteilung nach SCHMITT beurteilt. Grad 1 entspricht einem völligen Östrogenmangel im Körper, ab Grad 3-4 besteht eine volle Östrogenwirkung. Zytologisch sind den einzelnen Graden und Zwischengraden folgende Proliferationsmerkmale zugeordnet:

Grad 1: ausschließlich Parabasalzellen
 Grad 1-2: vorwiegend Parabasalzellen, vereinzelt kleine Intermediärzellen

Datum	SH 820 in Amp.	HCG in Einh.	Zyto- logie	Spinn- barkeit	Farn- kraut	Preg- nandiol	
Kur mit SH 820 und HCG							
20.IX.65	1 Amp.	1000 E.	2-3			1,1 mg	
21.IX.65	1 Amp.						
22.IX.65	2 Amp.		3				
24.IX.65	1 Amp.		2-3				
25.IX.65	1 Amp.			4-5 cm			
26.IX.65	1 Amp.	300 E		4-5 cm			
27.IX.65	2 Amp.	300 E	2-3	6-7 cm	+		
28.IX.65	1 Amp.	5000 E	3	5 cm	+		
29.IX.65	2 Amp.	5000 E	3-2	7 cm	+		
30.IX.65	2 Amp.	5000 E	3-2	7 cm	++		
1. X.65	1 Amp.	5000 E	3-2	10 cm	+++		
2. X.65	1 Amp.	5000 E	3-2	10 cm	+++	0,5 mg	
3. X.65		5000 E	3-2	10 cm	+++		
4. X.65		5000 E	3	8 cm	++		
5. X.65			3-2	4 cm	++		
6. X.65			3	6-8 cm	++		
7. X.65		5000 E	3-2	6-8 cm	+++	2,2 mg	
8. X.65		5000 E	3-4	3 cm	-	1,9 mg	
9. X.65		5000 E	3		-		
13. X.65		5000 E	3	1-2 cm	-	1,6 mg	
18.-22. X.65	Blutung von viertägiger Dauer						
5. Clomiphen- behandlung							
26.-30. X.65	5 mal 150 mg		3-4				
3.XI.65			2	2-3 cm	+		
6.XI.65			2	1 cm	+++		
8.XI.65			3-4	5 cm	++		
11.XI.65			3-4	6-8 cm	+++		
15.XI.65	5000 E HCG		3-4	6-8 cm	++		
22.XI.65			4-3	6 cm	+++		

- Grad 2-1: vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt Para-
basalzellen
- Grad 2: ausschließlich kleine Intermediärzellen
- Grad 2-3: vorwiegend kleine Intermediärzellen, vereinzelt große
Intermediärzellen
- Grad 3-2: vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt kleine
Intermediärzellen
- Grad 3: ausschließlich große Intermediärzellen
- Grad 3-4: vorwiegend große Intermediärzellen, vereinzelt Super-
fizialzellen
- Grad 4-3: vorwiegend Superfizialzellen, vereinzelt große Inter-
mediärzellen
- Grad 4: ausschließlich Superfizialzellen, vorwiegend eosino-
phil gefärbt

Farnkreat: = Kristallisationstest

Pregnanndiol: = Ausscheidung im Harn/24 Std.

Zweite Clomiphen-Behandlung:

Applikation von 5 mal 150 mg Clomiphen-Citrat vom 16. - 20. V. 1965. Resultat: Clomiphen führt zwar zu Zeichen der gesteigerten Östrogenstimulation an der Zervix und am Vaginalepithel, jedoch nicht zur Blutung oder zum thermogenetischen Effekt.

Dritte Clomiphen-Behandlung:

Applikation von 10 mal 50 mg Clomiphen-Citrat vom 25. VI. - 4. VII. 1965. Resultat: Auch diesmal keine Blutung und kein thermogenetischer Effekt, jedoch deutlich gesteigerte Östrogeneinwirkung auf die Peripherie. Unter der Behandlung kam es wieder zur Verstärkung der Kopfschmerzen.

Vierte Clomiphen-Behandlung:

Applikation von 5 mal 150 mg Clomiphen-Citrat vom 16. - 20. VII. 1965. Resultat: Wieder keine Ovulationsauslösung. Deutliche Steigerung des Östrogeneinflusses auf das Vaginalepithel, geringere Stimulation des Zervixfaktors (Menge, Spinnbarkeit und Kristallisation des Zervixschleims). Starke Kopfschmerzen.

Behandlung mit Schafshypophysen- und menschlichen Chorion-Gonadotropinen:

Nach der vierten Clomiphen-Behandlung erfolgte eine kombinierte Anwendung von SH 820 und Primogonyl (=HCG). SH 820 ist ein aus Schafshypophysen gewonnenes Gonadotropinpräparat mit hauptsächlich FSH-Wirkungskomponente: 1 Amp. enthält 7,5 mg NIH-FSH-S. 1 Aktivität.

Applikation: 15 Injektionen SH 820 vom 20. IX. - 2. X. 1965 mit zusätzlicher Verabreichung von 1000 E Primogonyl (=HCG) am 20. IX. 1965, sowie 2 mal 3000 E HCG am 26. und 27. IX. 1965 und 7 mal 5000 E HCG vom 28. IX. - 4. X. 1965. Resultat: Deutliche Stimulierung der Ovarien mit periodenähnlicher Blutung 28 Tage nach Beginn der Behandlung von viertägiger Dauer. Auch die Basaltemperaturkurve ließ eine ansteigende Tendenz erkennen und erreichte Werte bis zu $37,0^{\circ}$ C. Der Temperaturverlauf zeigte aber keine charakteristische hypertherme Phase, die einer zweiten Zyklushälfte entspräche. Es ist daher an die Möglichkeit eines abortiven Corpus-luteum zu denken.

Fünfte Clomiphen-Behandlung:

Im Anschluß an die letzte Blutung: Applikation von 5 mal 150 mg Clomiphen-Citrat vom 26. - 30. X. 1965 mit zusätzlicher Gabe von 5000 E HCG am 15. XI. 1965. Resultat: Weder Blutung noch Ovulationsauslösung. Vaginalepithel und Zervixfaktor sprechen offensichtlich stark auf die Behandlung an.

Vom 26. I. 1966 an wurden nochmals 3 perorale Kaufmann'sche Schemata mit variierenden Dosen durchgeführt, wobei regelmäßig Blutungen auftraten. Nach dem Absetzen wiederum jedoch kein Rebound-Phänomen.

Ein Jahr später erfolgte im Januar 1967 ein neuer Stimulationsversuch des Eierstockes mit einem Gonadotropinpräparat aus dem Harn postmenopausaler Frauen (Humantex). Als diese Behandlung völlig unwirksam blieb, erhielt die Patientin wiederholt hochdosierte Gaben von SH 820 mit nachfolgenden HCG-Injektionen (3 mal 5000 E). Auch hierbei kam es weder zu einer Reaktion des Zervixfaktors noch zur nennenswerten Östrogenausscheidung (stets unter 10 gamma/24 Std.).

Eine weitere Beobachtung und Behandlung dieses Falles ist vorgeesehen.

F. DISKUSSION

Aufgrund der bisherigen Beobachtungen kann man sagen, daß die "olfacto-genitale Dysplasie" eine seltene Anomalie ist, bei der Störungen des Geruchsapparates mit solchen der Genitalfunktion kombiniert sind. Anhand der bisherigen Beobachtungen muß man annehmen, daß es sich nicht nur um ein zufälliges Zusammentreffen zweier voneinander unabhängiger Systeme handelt. Es gibt zwar derartige chromosomal bedingte Erbkrankheiten, deren Anlagen nach einer bestimmten Wahrscheinlichkeit gekoppelt sind, wie es KÖHNE zum Beispiel am gemeinsamen Auftreten von FRIEDREICH'scher Ataxie und Diabetes mellitus zeigt. Es ist jedoch nicht zu übersehen, daß die an sich schon seltene Dysplasie der Bulbi olfactorii zu einem relativ hohen Prozentsatz mit genitalem Infantilismus vergesellschaftet ist. Hierüber hat GAUTHIER 1960 eine Aufstellung von 61 Literaturfällen über Riechlappenagenesie veröffentlicht, welche auf diesen Zusammenhang untersucht wurden. Wegen der sehr spärlichen klinischen Angaben in 9 Fällen konnten bei der Auswertung nur 52 Fälle (34 Männer, 11 Frauen, 7 Fälle ohne Geschlechtsangabe) in Betracht gezogen werden. Von diesen 52 Fällen sind nur 11 Erwachsene, und zwar 8 Männer und 3 Frauen vollständig pathologisch-anatomisch untersucht worden. In 10 Fällen lag eine Gonadenhypoplasie vor; eine der Frauen hatte normale innere Genitalien. In 9 Fällen, bei denen Größe und Aussehen der Geschlechtsorgane beschrieben waren, fand sich eine Kombination von Gonadenhypoplasie mit Eunuchoidismus. In 7 Fällen (6 männliche und 1 weiblicher) wurden die Keimdrüsen mikroskopisch untersucht, wobei der histologische Befund einem Entwicklungsstillstand der weiblichen und männlichen Keimdrüsen zur Zeit der Pubertät entsprach. Als weiterer Hinweis für eine Beziehung beider Mißbildungen ist die Häufung des "KALLMANN-Syndroms" unter den Eunuchoiden anzuführen, die ebenfalls gegen eine zufällige Koinzidenz von Anosmie bzw. Riechhirnstörung und Hypogonitalismus spricht.

Unter den vielfältigen Symptomen der "olfacto-genitalen Dysplasie" sind nun bei beiden Geschlechtern verschiedene Merkmale gehäuft erkennbar.

Wie aus den vorangegangenen Kasuistiken der 20 männlichen Indi-

viduen zu ersehen ist, wurde 10 mal anhand der pathologisch-anatomischen Untersuchung eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Dysplasie oder gar Agenesie der Bulbi und Tractus olfactorii nachgewiesen (Fall 1-6, 9, 17, 18, 20). In den Sektionsprotokollen ist nur einmal ein zu Lebzeiten bestehender Geruchssinn betont worden (Fall 3); bei den übrigen bestand kein ausdrücklicher Vermerk über Anosmie oder erhaltenes Riechvermögen. Neben der vermerkten Dysgenese der Riechhirnanteile sind auch Entwicklungsstörungen benachbarter Hirngebiete beschrieben worden: Dysplasie des Gyrus rectus (Fall 3, 17, 20), Dysplasie der Nuclei amygdalae (Fall 17), Dysplasie des Hippocampus (Fall 6), Dysplasie des Hypothalamus (Fall 17, 20), Aplasie des Tuber cinereum (Fall 20), Dysplasie der Hypophyse (Fall 9). Ausdrücklich normale Befunde werden erwähnt bezüglich des Hippocampus (Fall 3, 6, 17, 18, 20), des Hypothalamus (Fall 6, 9, 18) und des Tuber cinereum (Fall 17, 18). Bezüglich des Körperbaus wurden unter den 10 autopsisch Untersuchten 6 mal eunuchoid Proportionen mitgeteilt.

Die restlichen 10 männlichen Fälle, die aufgrund der klinischen Koinzidenz von totaler oder subtotaler Anosmie und beeinträchtigter Sexualfunktion dem Syndrom zuzuordnen sind, zeigten alle einen Eunuchoidismus (Fall 7, 8, 10-16, 19).

Neben der mangelhaften Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und der Genitalhypoplasie in allen 20 Fällen ist in Hinblick auf die Keimdrüsenunterfunktion 12 mal das Fehlen der LEYDIG'schen Zwischenzellen histologisch verifiziert worden (Fall 4, 9, 10-19). Desweiteren ergab die Hormonanalyse bei 9 der 10 klinisch untersuchten Patienten eine Hypogonadotropinurie (Fall 7, 8, 10-16), woraus zu entnehmen ist, daß es sich bei der sexuellen Unterentwicklung um einen sekundären Hypogonadismus handelt. In keinem Falle wurde eine normale oder sogar erhöhte Gonadotropinausscheidung ermittelt.

Über die "olfacto-genitale Dysplasie" bei der Frau sind wir wesentlich schlechter informiert, da es bisher mit dem eigenen Fall nur sieben Beobachtungen gibt, von denen zwei pathologisch-anatomisch diagnostiziert wurden (Fall 21, 23) und vier lediglich klinisch dokumentiert sind (Fall 24, 25, 26, Fall Christel H.). Die Angaben im Fall 22 (KALLMANN und Mitarbeiter) sind dagegen

zu spärlich, als daß diese Mitteilung von großem Wert wäre. Es dürfte daher noch kaum möglich sein, die "olfacto-genitale Dysplasie" beim weiblichen Geschlecht heute bereits als fest umrissene, angeborene Mißbildung zu definieren, zumal die beschriebenen Fälle - abgesehen von den entscheidenden Merkmalen der Störungen des Geruchsapparates und der Ovarialfunktion - manche gegensätzlichen Befunde aufweisen. Zum analogen Krankheitsbild beim männlichen Geschlecht besteht eine enge Verwandtschaft, obwohl verschiedene Abweichungen trotz gemeinsamer Hauptsymptome eine einheitliche Sicht des Syndroms bei beiden Geschlechtern erschweren.

Bei unserer Patientin besteht wie im Fall 25 und 26 eine (olfactometrisch nachgewiesene) totale Anosmie. Im Fall 24 lag eine halbseitige Anosmie vor. Eine der beiden seziierten Frauen hatte zu Lebzeiten kein Riechvermögen (Fall 23), bei der anderen sind die Angaben hierüber unklar. Im übrigen dürften Anosmien häufiger vorkommen, als es aus dieser Zusammenstellung hervorgeht. Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits erwähnt, bestehen bei den retrospektiven Angaben hierüber oft Verwechslungsmöglichkeiten des angeblich intakten Geruchssinns mit Trigeminuswahrnehmungen. Eine Differenzierung zwischen Trigeminus- und Olfactoriusreizen kann in exakter Form nur durch die Olfactometrie erfolgen, wie es überhaupt im Rahmen dieser gesamten Problematik in Zukunft wünschenswert wäre, bei der klinischen Untersuchung amenorrhöischer Patienten immer gezielt nach dem Riechvermögen zu fragen, um dann die fraglichen Fälle einer objektiven olfactometrischen Diagnostik zur Erkennung dieser Störung zuzuführen.

Bei den beiden anatomisch untersuchten Fällen fehlten, ebenso wie bei den seziierten Männern, die Bulbi olfactorii. Zusätzlich wurden hier folgende Hirnveränderungen gefunden: Im Fall 21 Dysplasie des Tuber und Tractus olf., Fehlen des linken Gyrus rectus; sehr kleine Hypophyse; Gyrus cinguli und hippocampi normal. Im Fall 23 Dysplasie der Gyri recti, cinguli und Areas olfactoriae; Hypoplasie des Hypothalamus, jedoch histologisch normale Kernentwicklung im Hypothalamus und Tuber cinereum; normaler Hippocampus. Im Fall 25 zeigte die Luftenzephalographie Erweiterungen im Ventrikelsystem, die auf eine "Hypoplasie verschiede-

ner Hirnabschnitte" hindeuteten. Der normale Ausfall des Metopiron-Tests beweist in unserem Fall, daß wenigstens jenes diencephale Zentrum, welches die ACTH-Absonderung des Hypophysenvorderlappens über neuro-humerale Bahnen reguliert, voll funktions-tüchtig sein muß und demnach von den hier aufgeführten Entwick-lungsstörungen des Gehirns nicht in Mitleidenschaft gezogen sein kann.

Die "olfacto-genitale Dysplasie" bei der Frau geht offenbar wie auch in unserem Falle mit einer primären Amenorrhoe einher (Fall 23, 25, 26). Entsprechende Angaben fehlen in 2 Fällen (Fall 21, 22). Nur beim Fall 24 wird ausdrücklich von einer "sekundären" Amenorrhoe gesprochen, da die Patientin zwischen ihrem 16. und 19. Lebensjahr zweimal - wenn auch schwach - menstruiert hatte. Paradoxerweise besaß gerade diese Patientin einen eunuchoiden Körperbau (ebenso Fall 21), während die anderen Frauen eher klein und normal proportioniert waren. Unser Fall zeigte eine Tendenz zur Adipositas bei normaler Proportion des Knochenskeletts. Hier besteht also offenbar ein bemerkenswerter Unterschied zur "olfac-to-genitalen Dysplasie" des Mannes, die fast immer mit einem Eu-nuchoidismus einhergeht (s.o.). Ob dieser Unterschied nun daran liegt, daß beim weiblichen Geschlecht ein eunuchoider Hochwuchs als Folge der Gonadeninsuffizienz viel weniger bekannt ist als beim männlichen Geschlecht und infolgedessen seltener nach ihm gefahndet wird, muß dahingestellt bleiben. Bei unserer Patien-tin fehlte jedenfalls diese Entwicklungsstörung des Skelett-systems, obwohl die Pubertät ausgesprochen retardiert eingesetzt hatte, eine Situation, die - wie man annehmen sollte - zur Aus-bildung eines eunuchoiden Hochwuchses prädestiniert. Im Fall 24 und 26 kam es im übrigen zu einer guten Entwicklung der sekun-dären Geschlechtsmerkmale, nicht dagegen im Fall 23 und 25.

Die Keimdrüsenunterfunktion manifestiert sich weiterhin in der Unterentwicklung der Sexualorgane. So ist es nicht verwunderlich, daß die Inspektion des äußeren Genitales und der gynäkologische Tastbefund bei allen daraufhin untersuchten Patientinnen ein in-fantiles Genitale zutage treten lassen muß, es sei denn, daß eine Hormonbehandlung vorausging. Dies ist ein Befund, wie er fast bei jeder hochgradigen primären Ovarialinsuffizienz (vegetative Form nach R. SCHRÖDER) als Folge der ausgebliebenen Hormonpro-

duktion angetroffen wird. Unsere Patientin wies keinen Genitalinfantilismus auf - sicherlich ein Effekt der vorangegangenen Therapie mit Ovarialhormonen. Bei zahlreichen kolpozytologischen Abstrichen wurden immer wieder erhebliche Diskrepanzen zu den sonstigen endokrinologischen Kriterien der endogenen östrogenen und gestagenen Aktivität (Zervixfaktor, Östrogenausscheidung etc.) festgestellt. Auf diese Abweichung soll im Rahmen dieser Diskussion jedoch nicht näher eingegangen werden, da jene Frage Gegenstand einer speziellen Untersuchung in der Universitäts-Frauenklinik Berlin ist (BOQUOI und HAMMERSTEIN). Als Resultat ergab sich dabei, daß die funktionelle Kolpozytologie bei der Patientin Christel H. nicht die hormonale Situation im Organismus widerspiegelt.

In allen entsprechend untersuchten Fällen waren die Ovarien laparoskopisch bzw. autoptisch stark hypoplastisch (Fall 23, 24, 25, 26). Biopsien aus den Ovarien ergaben übereinstimmend eine stark reduzierte Ovogenese. Es waren stets nur wenig Primordialfollikel und vereinzelt atretische Follikel nachweisbar, Gelbkörper oder Corpora albicantia fehlten stets. Bei unserem Kasus war laparoskopisch rechts ein hypoplastisches "Kaninchenovar" mit länglicher Form und glatter Oberfläche ohne Ovulationsnarben zu erkennen. Anstelle des linken Ovars befand sich nur ein weißlicher Strang, vergleichbar mit einer Keimleiste bei der Gonadendysgenese. Trotzdem waren diese hochgradig unterentwickelten Eierstöcke durch eine kombinierte Behandlung mit Schafshypophysen- und Choriongonadotropinen zu stimulieren (s. 5. Behandlung zur Ovulationsauslösung, S. - 59 -). Hierfür sprach nicht nur die Reaktion des Zervixfaktors, sondern auch die ansteigende Tendenz der Basaltemperaturkurve. Ebenso ergab die Zunahme der Pregnandolausscheidung auf 2,2 mg/24 Std. einen Wert, der unter Berücksichtigung der Ausgangslage im Sinne einer vermehrten ovariellen Progesteronbildung zu deuten ist. Im Anschluß an diese Behandlung kam es sogar zu einer periodenähnlichen Blutung von 4-tägiger Dauer, und zwar der einzigen, die bei der Patientin ohne vorangegangene Applikation von Sexualhormonen aufgetreten ist. Auch nach Clomiphen ist es verschiedentlich zur deutlichen Steigerung der östrogenen Aktivität gekommen. Diese Beobachtungen sollen hier jedoch nicht weiter zur Diskussion gestellt wer-

den, da die Möglichkeit einer schwachen Östrogenwirkung des Clomiphens auch beim Menschen noch nicht ganz auszuschließen ist.

Interessanterweise war die Stimulationsfähigkeit des fehlentwickelten Eierstockes nach den 6 Clomiphen- bzw. Gonadotropin-behandlungen beendet. Der ein Jahr später durchgeführte erneute Therapieversuch mit einem sehr viel wirksameren HMG-Präparat und anschließenden Gaben von Schafshypophysengonadotropinen und HCG blieb erfolglos. Zur Erklärung dieses Befundes darf man annehmen, daß der Keimapparat des Ovars erschöpft war. Als Alternative besteht die Möglichkeit einer Antihormonbildung, die dann durch die erste Behandlung mit SH 820 induziert worden wäre. Die Entstehung derartiger Antihormone ist zwar vom PMS her gut bekannt und somit auch bei Medikamenten aus Schafshypophysen durchaus denkbar, bei diesen jedoch bisher noch nicht nachgewiesen. Außerdem darf man nach einem Intervall von 14 Monaten erwarten, daß solche Gegenstoffe das Blut wieder verlassen haben oder inaktiviert worden sind. Und schließlich ist eine immunologische Kreuzreaktion zwischen tierischen und menschlichen FSH-Präparaten nicht sehr wahrscheinlich.

Die prinzipielle Ansprechbarkeit derartig hypoplastischer Ovarien durch applizierte Gonadotropine bei unserer Patientin ist an sich schon ein unerwarteter Befund. Auf den ersten Blick stimmt dieses Ergebnis zwar überein mit den erfolglosen Versuchen, hypophysäre Gonadotropine im Harn von Christel H. (bis herunter auf eine Empfindlichkeitsschwelle von 3 MUE/24 Std.) nachzuweisen; es ist jedoch schwer verständlich, wenn man sich das spätere gonadotropin-refraktäre Verhalten der Gonaden vor Augen hält. Schließlich besteht eine gewisse Ähnlichkeit zum typischen Ablauf der Ovarialhypogenese, bei der sich nach kurzem zyklischen Geschehen eine Klimax praecox mit erhöhter Gonadotropin-Ausscheidung ausbildet. In unserem Fall sollte man bei diesem Grad der Keimdrüsenunterentwicklung auch schon ein Jahr vor dem endgültigen Erlöschen der hormonbildenden Potenz eine vermehrte Gonadotropie erwarten. Interessanterweise vermißt man auch bei den anderen drei weiblichen Literaturfällen eine Erhöhung der Gonadotropine trotz hypoplastischer Ovarien; allerdings wird in den Kasuistiken eine Normogonadotropinurie betont. So ist im Fall 24 von einer normalen Gonadotropinausscheidung die Rede, ebenso im

Fall 25 (zwischen 5 und 25 MUE), sowie im Fall 26 (zwischen 5 und 30 MUE). Diese drei zitierten Befunde stehen in einem gewissen Widerspruch zu den Gonadotropinwerten bei allen daraufhin untersuchten Männern mit KALLMANN-Syndrom, die ebenso wie in unserem Fall erniedrigt waren. Es ist jedoch nicht ganz ausgeschlossen, daß es sich bei den Normwerten der drei weiblichen Fälle nur um eine scheinbare Eugonadotropie handelt, da nach den bisherigen Methoden lediglich die Gesamtausscheidung von FSH und LH im Harn bestimmt wurde. Wie auch BELAISCH und Mitarbeiter erwähnen, existiert vielleicht eine beträchtliche quantitative Verschiebung zwischen den beiden gonadotropen Anteilen, was durch den Mäuse-Uterus-Test nicht erkennbar wird. Um diese Möglichkeit auszuschließen, müßte eine selektiv quantitative Gonadotropinanalyse isoliert für FSH und LH durchgeführt werden.

Es tritt nun die Frage auf, worin der Zusammenhang zwischen Störungen des Geruchsapparates und solchen der Sexualfunktion zu sehen ist. Die hier aufgezeichneten Hirnmißbildungen der "olfacto-genitalen Dysplasie" zeigen alle eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Fehlanlage des Riechhirns bei gleichzeitigen Entwicklungsstörungen benachbarter Hirnabschnitte. Und hiervon sind im wesentlichen nur die makroskopisch sichtbaren Veränderungen mitgeteilt worden, während man das Augenmerk bei den mikroskopischen Untersuchungen bisher nur auf den Hypothalamus und auf die Kerne des Tuber cinereum als hypothalamisches Sexualzentrum gerichtet hat. Der Hypothalamus wird oft als hypoplastisch angegeben, das Tuber cinereum gilt (bis auf den Fall 20) ausdrücklich als normal. In unserem Fall ergab eine Röntgenaufnahme des Schädels außer großen Siebbeinzellen keinen Anhalt für eine traumatische Genese der Anosmie. Jedoch lassen die geklagten Kopfschmerzen und der EEG-Befund an die Möglichkeit denken, daß neben einer vermutbaren, angeborenen Olfactoriusdysplasie ebenfalls weitere anlagemäßige Störungen im Bereich des ZNS wie bei den sezierten Fällen vorhanden sind. Kopfschmerzen scheinen allerdings nur in sehr lockerer Verbindung zu dem Syndrom zu stehen, da in keiner der anderen Veröffentlichungen hierüber entsprechend berichtet wird. Ebenso gibt es in der Literatur keine Angaben über EEG-Untersuchungen.

Während aus dem positiven Ausfall des Metopiron-Tests klar her-

vorgeht, daß die für die ACTH-Absonderung verantwortliche hypothalamo-hypophysäre Reglereinheit normal funktioniert, läßt die nicht mehr meßbare Gonadotropinausscheidung trotz der (nach wenigen Therapieversuchen erschöpften) hypogenetischen Ovarien darauf schließen, daß der für die Steuerung der Ovarialfunktion verantwortliche negative Rückkopplungsmechanismus an seiner zentralen Schaltstelle gestört ist. Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, als die Reglerzentren für die Steuerung von Nebennierenrinden und Keimdrüsen im Hypothalamus topographisch gesehen dicht benachbart sind. Somit können grobe anatomische Läsionen dieser Hirnregion ausgeschlossen werden.

Man muß daher die Frage prüfen, ob die Hypogonadotropie nur rein funktionelle Ursachen hat, oder ob der Ausfall des negativen Rückkopplungsmechanismus durch eine morphologische Veränderung im ZNS im Sinne einer Mißbildung bedingt ist. Für die letztere Annahme sind nun folgende Überlegungen wesentlich. Der Rückkopplungsmechanismus steht unter der Kontrolle des hypothalamischen Sexualzentrums, und man hat guten Grund zu der Annahme, daß sich hier in der Eminentia mediana des Tuber cinereum entsprechende "Hormorezeptoren" für die Ovarialhormone befinden. Wenn nun bei einigen der autopsisch untersuchten Fälle der Hypothalamus zwar als hypoplastisch angegeben wird, die Tuberkerne aber mikroskopisch normal sind, dann kann jenes Sexualzentrum nicht als generelle Ursache für die Störung der Genitalfunktion angeschuldigt werden. Dieser Gedanke gilt in gleicher Weise auch für die histologisch normalen und pathologischen Hypophysenbefunde. Es besteht aber die Möglichkeit, daß ein Defekt an höherer Stelle für die gesamte Genitalsymptomatik verantwortlich gemacht werden kann. Hier kommt vor allem das limbische System in Betracht, das der Reglereinheit Hypothalamus-Hypophyse-Keimdrüsen übergeordnet ist. Die Beziehungen zwischen Hypothalamus und limbischem System sind noch lange nicht voll ergründet, jedoch scheinen die limbischen Hirngebiete bezüglich ihrer vegetativen Integrationsleistung rein funktionell über den Kernen des Hypothalamus zu stehen, denen wohl mehr die Aufgabe einer efferenten Schaltzentrale zukommt.

Ob nun Defekte im limbischen Cortex als primäres Störfeld anzusehen sind, muß vorläufig hypothetisch dahingestellt bleiben.

Einerseits sprechen die bei der "olfacto-genitalen Dysplasie" bereits makroskopisch angetroffenen Fehlbildungen der Nuclei amygdalae und der Gyri cinguli dafür (s.o.); genauere histologische Untersuchungen fehlen jedoch. Zum anderen ist die enge Beziehung dieses vegetativen Integrationszentrums zum Riechhirn anzuführen, die eingangs im Abschnitt über die anatomisch-neurologischen Zusammenhänge erläutert wurde. Bezüglich der Mißbildungen wird es sich rein entwicklungsgeschichtlich nur um graduelle Unterschiede handeln. Die Skala reicht von den einfachen Olfactoriusdefekten mit isolierter Anosmie bis zur totalen Agenesie aller Riechhirnanteile, vergesellschaftet mit der Dysgenese limbischer Hirnabschnitte. Weiterhin kann man sich vorstellen, daß der Hypogenitalismus in seiner morphologischen und funktionellen Erscheinung lediglich von diesen zentralen Defekten abhängt, wobei auch der Rückkopplungsmechanismus außer Kraft gesetzt ist. Es ist jedoch noch nicht geklärt, inwieweit das limbische System mit in den Reglervorgang des Rückkopplungsmechanismus einzubeziehen ist. So gibt es auch über limbische Ursachen von Amenorrhoeen keine verbrieften Aussagen.

Aber selbst wenn man eine beeinträchtigte zentrale Steuerung der Ovarialfunktion annimmt, bleibt die auffällige Tatsache bestehen, daß die Eierstöcke in höchstem Maße unterentwickelt sind. Es handelt sich mit PHILIPP direkt um eine Hypogenese der Ovarien mit stark herabgesetztem Keimapparat, der bekanntlich bereits vor der Geburt angelegt ist. Somit ist zusätzlich denkbar, daß neben der zentralen Mißbildung ein genetisch bedingter, die Keimdrüsen betreffender Defekt vorliegt.

Demnach können zwei Dinge bei unserem Fall von "olfacto-genitaler Dysplasie" zusammentreffen: Erstens eine gestörte zentrale Kontrolle der Keimdrüsenfunktion und zweitens eine Entwicklungsstörung der Keimdrüsen selbst. Letztere hat möglicherweise die gleiche Genese, wie die Fehlbildungen des Riechapparates auch.

Die Frage nach einer genetisch lokalisierbaren Ursache des Syndroms muß noch offen bleiben. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, daß die "olfacto-genitale Dysplasie" durch eine nicht sichtbare Punktmutation der Chromosomen, das heißt durch Veränderungen an den DNS-Molekülen bedingt sein kann. Inwieweit

darüberhinaus sichtbare Chromosomenanomalien von Bedeutung sind, läßt sich anhand der bisherigen diesbezüglichen Untersuchungen noch nicht bestimmen. Bereits KALLMANN und Mitarbeiter haben 1944 vermutet, daß die Kombination von Hypogonitismus und Anosmie in eunuchoiden Familien durch eine Chromosomenaberration zustandekommen kann. Immerhin gibt es in der Literatur eine ganze Anzahl Fälle von "Arhinencephalien", bei denen eine Trisomie 13-15 beschrieben wurde. "Arhinencephalien" und Trisomie 13-15 können aber auch unabhängig voneinander auftreten, jedoch scheint es, daß die Kombination um so häufiger anzutreffen ist, je mehr die Hirnveränderungen mit extrakraniellen Anlagestörungen vergesellschaftet sind. Es handelt sich dabei um Individuen, die infolge der vielseitigen organischen Fehlbildungen meist nicht lebensfähig sind, so daß diesem Krankheitsbild kaum eine klinische Bedeutung zukommt. Dennoch ist es insofern erwähnenswert, weil sich unter diesen Mißbildungen bisweilen auch ein Kryptorchismus finden kann, wie ihn zum Beispiel MILLER und Mitarbeiter (1963) bei einem Kind mit Trisomie 13-15 und dem Fehlen der Bulbi und Tractus olfactorii beschreiben. Da aber die Anomalien der Riechbulben und des Genitales nur einen sehr kleinen Teil der übrigen multiplen Dysplasien ausmachen, ist es schwer zu beurteilen, ob die Trisomie 13-15 bei der "olfacto-genitalen Dysplasie" eine ätiologische Rolle spielt, zumal sie bei den einschlägigen Fällen nie beschrieben wurde.

Die in der Literatur aufgeführten Chromosomenuntersuchungen lassen keine einheitliche Störung als Ursache des Syndroms erkennen, wie aus der folgenden Zusammenstellung der cytogenetischen Befunde aller hierauf untersuchten Fälle zu ersehen ist:

Fall 10 + 11 (eunuchoiden Männer):	normaler Chromosomensatz Sexchromatin-negativ
Fall 18 (62-jähriger Mann):	Sexchromatin-negativ
Fall 19 (60-jähriger Mann):	Sexchromatin negativ, fragliche Translokation beim Chromosomenpaar Nr. 16, Vergrößerung des Y-Chromosoms
Fall 23 (24-jährige Frau):	Sexchromatin-positiv
Fall 24 (36-jährige Frau):	Sexchromatin-positiv, Karyotyp XX
Fall 26 (34-jährige Frau):	Karyotyp XX
Christel H. (26-jährige Frau):	Sexchromatin-positiv, XX/XO Mosaik

Die hier zitierten Anomalien sind samt und sonders inklusive unseres Befundes mit Skepsis zu beurteilen. Die im Fall 19 gefundene "Translokation beim Chromosomenpaar Nr. 16" wird vom Autor selbst als "fraglich" bezeichnet. Ebenso ist die "Vergrößerung des Y-Chromosoms" nicht als pathologisch anzusehen, da die Länge des Y selbst bei normalen Männern erheblich schwankt. Die im Fall 25 beschriebene "Verminderung des Sexchromatins" ist mit Vorsicht zu bewerten, weil die Ergebnisse stark von der jeweiligen Untersuchungstechnik abhängen. Aber auch in unserem Fall darf die Diagnose XX/XO-Mosaik nur mit großer Zurückhaltung gestellt werden, da die Zahl der bisher analysierten Zellen noch zu klein ist, wie überhaupt dieser Befund nur als vorläufige Mitteilung gilt. Hierbei muß man darauf hinweisen, daß ein schwaches Mosaik durchaus übersehen werden kann, wenn nicht genügend Zellteilungen ausgezählt werden. Bei den vier mitgeteilten normalen Karyotyp-Untersuchungen vermißt man entsprechende Angaben über die numerische Dignität dieser Befunde.

Zum Abschluß sei nochmals darauf hingewiesen, daß die "olfactogenitale Dysplasie" beim männlichen Geschlecht in Form des KALLMANN-Syndroms ungleich häufiger auftritt als bei weiblichen Individuen. Möglicherweise gibt es auch hierfür einen genetischen Zusammenhang, der das Krankheitsbild bei der Frau im Phaenotyp seltener erscheinen läßt, während der Genotyp häufiger übertragen wird. Vielleicht ist hier auch eine Verbindung zu der fast immer auftretenden Sterilität dieser Patientinnen zu sehen. Immerhin fanden NOWAKOWSKI und LENZ unter den Angehörigen der Patienten mit "KALLMANN-Syndrom" eine anosmische Mutter, die (wenn sie hier einzuordnen wäre) bemerkenswerterweise fertil gewesen ist.

Daß angeborene Störungen zu korrelierten Veränderungen am Geruchsapparat und an den Genitalorganen führen können, ist durch die Existenz der "olfactogenitalen Dysplasie" bewiesen. Für die Zukunft bleibt zu prüfen, inwieweit erworbene Störungen des Geruchsapparates, zum Beispiel in Form traumatisch bedingter Anosmien, in der Lage sind, als Ausdruck der naso- und rhinogenitalen Beziehungen irgendwelche Veränderungen der Genitalfunktion nach sich zu ziehen. Erst dadurch wäre zu klären, ob eine postnatal zur Anosmie führende Störung der Geruchswahrnehmung mehr

oder weniger automatisch zur Keimdrüseninsuffizienz führt oder nicht. Hierüber ist kaum etwas bekannt.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die bisherigen Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem Geruchsapparat und der Genitalfunktion zusammengestellt. Nach der einleitenden Aufzeichnung der anatomischen, neurologischen und entwicklungsphysiologischen Verbindungsmöglichkeiten zwischen Nase, Riechhirn und der für die Steuerung der Sexualfunktion verantwortlichen Zentren sind die Literaturergebnisse einerseits in naso-genitale und andererseits in olfacto-genitale Korrelationen aufgegliedert. Im Anschluß daran wurde der Mißbildungstyp der "olfacto-genitalen Dysplasie" anhand der Kasuistiken von 20 männlichen (unter Einbeziehung des KALLMANN-Syndroms) und 6 weiblichen Fällen umrissen, denen eine weitere, siebte Beobachtung aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin hinzugefügt werden konnte. Es handelt sich um eine 26 Jahre alte Frau mit primärer Amenorrhoe, Sterilität und olfactometrisch nachgewiesener kompletter Anosmie. Unter den dysplastischen Genitalien imponierte eine beidseitige Hypogenesie der Gonaden; anstelle des linken Ovars befand sich nur ein weißlicher Strang, während rechts ein längliches, hypoplastisches "Kaninchenovar" zu erkennen war. Die endokrinologisch vorliegende Hypogonadotropie läßt vermuten, daß der negative Rückkopplungsmechanismus zentral gestört ist. Als mögliche Ursache hierfür wird eine angeborene Mißbildung im limbischen System diskutiert, welches dem hypothalamischen Sexualzentrum übergeordnet sein kann. Die Frage einer genetischen Ursache durch eine Chromosomenanomalie muß noch offen bleiben. Die in unserem Fall bei der cytogenetischen Untersuchung des Karyotyps gefundene schwache XX/XO-Mosaikbildung bei positivem Sexchromatin läßt an eine derartige Störung denken.

Literaturverzeichnis

- ABBATE, L.: "Ozaena ed infantilismo ipofissario." Otol. ecc. ital. 10 (1940): 315
- ABOU-SHABANAH, E.H. et al.: "The nasal mucus smear in toxemias of pregnancy." Amer. J. Gynec. 76 (1958): 1248-1263
- AKERT, K., HUMMEL, P.: "Anatomie und Physiologie des limbischen Systems." Wissenschaftl. Dienst, Hoffmann-La-Roche & Co., 1963
- ALIKHAN, M.: "L'épilepsie et l'anosmie héréditaire." Schweiz. med. Wschr. 1 (1920): 211-213
- ALTMANN, F.: "Über Eunuchoidismus." Virchow's Arch. Path. Anat. 276 (1930): 455-547 zit. nach DE MORSIER und GAUTHIER
- BAB: Münch. med. Wschr. 45, 1917 - zit. nach WESSELY
- BAB: Zbl. Gynäk. 31 (1908): 1015 - zit. nach WESSELY
- BACHMAN, C., COLLIP, J.B., SELYE, H.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 33 (1936): 549
- BARGMANN, W.: "Das Zwischenhirn-Hypophysensystem" Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954
- BAUMGARTNER: Ges. d. ung. Kehlkopfärzte. Budapest, Feber 1904 - zit. nach WESSELY
- BELAISCH, J., MUSSET, R., NETTER, A.: "Aménorrhées primaires normogonadotrophiques" (un cas de syndrome olfacto-génital)" Ann. Endocr. (Paris) 26 (1965): 267-282
- BIEDL, A.: Z. Laryng. 14 (1926): 241
- BONNIER - zit. nach RADU
- BRESGEN: "Epistaxis in der Real-Enzyklopädie von Eulenburg." cfr. Deutsch. med. Wschr. (1886): 594 - zit. nach ENDRISS
- BRUCKER, P.A. et al.: "Severe cleft lip with arhinencephaly." Plast. reconstr. Surg. 32 (1963): 527-537
- BUSTAMANTE, M.: "Experimentelle Untersuchungen über die Leistungen des Hypothalamus, besonders bezüglich der Geschlechtsreifung." Arch. Psychiatr. 115, (1943): 419
- BUSTAMANTE, M. SPATZ, H., WEISSCHEDEL, E.: "Die Bedeutung des Tuber cinereum des Zwischenhirns für das Zustandekommen der Geschlechtsreifung." Dtsch. med. Wschr. (1942): 286

- BUTLER, C.G., CALLOW, R.K., JOHNSTON, N.C.: Nature 184 (1959): 1871
- Mc CANN, S.M., TALEISNIK, S., FRIEDMANN, H.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 104 (1961): 432
- CASTAGNA, P.: Internat. Zbl. 10 (1927): 138; Rinascenta med. 29,3,10, 1926 - zit. nach WESSELY
- CHIZZOLINI, M. BAGGIO, P.G.: "Il comportamento del muco nasale comparativamente a quello del muco cervicale nelle tossicosi gravidiche." Arch. Ostet. Ginec. 66 (1961): 269-285
- CLARA, M.: "Das Nervensystem des Menschen" Leipzig: J. Ambr. Barth, 1959, 3. Aufl.
- COEN, R.: "Naso e ghiandole endocrine." Ann. Laring. ecc. 56 (1957): 3-169
- COURRIER, R., GUILLEMIN, R., JUTISZ, M., SAKIZ, E., ASCHHEIM, P.: Compt. rend. Acad. sc., Paris 253 (1961): 922
- DAMOUR: Archives de Tocol. Avril 1884. cf. Winkel: Lehrbuch der Frauenkrankheiten. S. 568 zit. nach ENDRISS
- DAVID, M.: "Epistassi infrenabile da tossicosi gravidica." Rass. Ostetr. 49 (1940): 446-450
- DAVID, R., THIERY, G., BONVALLET, M., DELL, P.: "Effets de la stimulation des bulbes olfactifs sur le cycle sexuel de la chatte." Compt. rend. Soc. Biol., Paris, 146 (1952): 670-672
- DAVIS, M.E., ABOU-SHABANAH, E.H.: "Comparative study of cervical and nasal smears in women." Fertil. and Steril. 9 (1958): 344-352
- DEI ROSSO: Arch. ital. otol. 4, 1934 - zit. nach WESSELY
- EDINGER, L.: "Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane." 8. Aufl. 1911, S. 383 u.f. - zit. nach WEIDENREICH
- ELSBURG, C.A., BREWER, E.D., LEVY, J.: "The sense of smell. IV. Concerning conditions which may temporarily alter normal olfactory acuity." Bull. Neurol. Inst. (New York) 4 (1935): 31-34
- ENDRISS, G.: "Die bisherigen Beobachtungen von physiologischen und pathologischen Beziehungen der oberen Luftwege zu den Sexualorganen." Dissertation, Würzburg 1892
- EPHRAIM: "Die endonasale Therapie der Dysmenorrhoe." Dtsch. med. Wschr. 1902, Vereinsbeilage 120
- FAURE: zit. nach BELAISCH

- FENICHEL, O.: "Die lange Nase. (Darstellung durch das Gegenteil)"
Imago, 14 (1928): 502-504
- FERRERI, G.: Internat. Zbl. 7 (1925): 514
- FISCHER, M.: "Die Formung der menschlichen Nase in der Pubertät."
Arch. Frauenkde. u. Konstit.-forschg. 16 (1930): 113-117
- FLIESS, W.: "Neue Beiträge zur Klinik und Therapie der nasalen
Reflexneurose." Wien 1893
- FLIESS, W.: "Die nasale Reflexneurose." Vortrag auf dem X. Kon-
greß f. inn. Medizin, Wiesbaden 1894
- FLIESS, W.: "Über Dysmenorrhoe und Wehenschmerz." Ztschr.f. Geb.
u. Gyn. 36 (1897): 356
- FLIESS, W.: "Die Beziehungen zwischen Nase und weiblichen Ge-
schlechtsorganen." Deuticke, Leipzig-Wien, 1897
- FLIESS, W.: "Nasale Fernleiden." Deuticke, Leipzig-Wien, 1926
- FREUND, H.W.: "Die Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane
in ihren physiologischen und pathologischen Veränderungen zu
den anderen Organen." Ergebn. d. allg. Patholog. u. patholog.
Anat. III. Jg., Bergmann: Wiesbaden 1898
- FREUND, H.W.: "Die Veränderungen des Nasenrachenraumes bei Schwan-
geren, Gebärenden und Wöchnerinnen." Mschr.f.Geb.u.Gyn.,
Bd. 20, 1904
- FRIEDMAN, P.: "The Nose, Some Psychological Reflections." Ameri-
can Imago, 8 (1951): 337-350
- GAUTHIER, G.: "La dysplasie olfacto-génitale (Agénésie des lobes
olfactifs avec absence de développement gonadique à la pu-
berté)" Thèse de Genève, No. 2639, 1960. Acta Neurovegetativa,
21 (1960): 345-416
- GILBERT, L.I.: in PINCUS, G., THIMANN, K.V., ASTWOOD, E.B.:
"The Hormones." Academic Press, New York und London, 1964
- GOTTSCHALK, S.: "Anosmie nach operativer Entfernung beider Eier-
stöcke." Dtsch. med. Wschr. 26, 1891; Dtsch. med. Wschr. 1896.
- GREENE, R.: Section of Otology and Laryngology: Discussion on the
influence of vitamins and hormones on the physiology and
pathology of the ear, nose and throat. Proc. Roy. Soc. Med.
36 (1943): 623-625
- GREENE, R., DALTON, K.: Section of general practice: Discussion
on premenstrual syndrome. Proc. Roy. Soc. Med. 48 (1955):
337-347

- GROSSI, G.: "Il sintoma die Muck nell' eklampsia conclamata e nel periodo prodromico die essa. Suoi rapporti con la disfunzione tiroidea gravidica." Ann. ostretr. 50 (1928): 1176-1203
- GUERRIER, Y.: "Odorat et glandes génitales." Clin. oto-rino-laring. 16 (1964): 386-395
- HAGEMANN, J.A.: "Die Korrelation zwischen Riech- und Genitalregion bei der Frau." Med. Rec. Vol. LXXXVIII. Nr. 26, 1915
- HAIMOVICI, I., BIRLOIU, R., CIUCA, T.: "La cristallographie nasale." C. R. Soc. Franc. Gynec. 27 (1957): 389-395
- HALASZ, B., PUPF, L., UHLARIK, S.: "Hypophysiotrophic area in the hypothalamus." J. Endocr. 25, (1962): 147
- HARRIS, G.W.: "The Physiology of the Hypothalamus and Pituitary Gland in relationship to Gynaecology." Arch. f. Gyn. 183 (1953): 35-48
- HARRIS, G.W.: "Neural control of the pituitary." London: Arnold, 1955
- HARRIS, G.W.: in Control of Ovulation, p.56, Ed. C.A. Villee, Pergamon Press, London 1961.
- HARRIS, G.W.: "Das Zentralnervensystem und die endokrinen Drüsen" Triangel, 7 (1964): 242-251
- HENDERSON, I.D.: "Cyclical changes in female nasal mucus." J. Clin. Endocrinol. 16 (1956): 905
- HENSEL, H.: "Allgemeine Sinnesphysiologie; Hautsinne, Geschmack, Geruch." Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1966
- HESCHL: "Defekt der beiden Riechnerven mit Verkümmern der Genitalien." Öster. Ztschr. prakt. Heilk. 7 (1861): 177
- HESS, W.R.: "Zwischenhirn" 2. Aufl., Benno Schwabe, Basel, 1954
- HEYMANN: "Beziehungen der Nase zu den weiblichen Geschlechtsorganen." Zbl.f.Gyn. 48 (1901): 1319
- HIS, W.: "Die Formentwicklung des menschlichen Vorderhirns vom Ende des ersten bis zum Beginn des dritten Monats." Abhandl. der Sächs. Ges. Wiss. Math. Phys., Leipzig, Kl. 15, (1889): 675-737
- HOCHSTETTER, F.: "Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns." Deuticke, Wien u. Leipzig, 1919-1920
- HOHLWEG, W., JUNKMANN, K.: "Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens." Klin. Wschr. 11 (1932): 321

- HÜTTEROTH, R.: "Hormoneinwirkungen auf die Nase." Ambr. Barth, Leipzig 1947; Zbl. Gynäk. 108 (1948)
- HUMPHREY, T.: "The development of the olfactory formations in human embryo and fetuses." J. comp. Neur., 73 (1940): 431-468
- IMHOFFER: "Die Veränderungen der oberen Luftwege in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett." Gyn. Rdsch. 10 (1910): 364; 11 (1910): 409; Dtsch. med. Wschr. 30, 1910
- JOAL: "De l'épistaxis génitale." Revue publiée par le Dr. E. Moure, Bd. 8 (1888): 129 - zit. nach ENDRIS
- KALLMANN, F.J., SCHOENFELD, W. BARRERA, S.E.: "The genetics aspects of primary eunuchoidism." Amer. J. ment. Defic. 48 (1944): 203
- KANAI, T.: "Über das kombinierte Vorkommen des partiellen Riechlappendefektes mit dem Eunuchoidismus." Okajimas Folia anat. japon. 19 (1940): 199-213
- KAROW: Mschr. Ohrenk. 63, 1929 - zit. nach WESSELY
- KAWAKAMI und SAWYER: zit. nach BELAISCH
- KEITLER: Wien klin. Wschr. 16 (1918): 1718 - zit. nach WESSELY
- KINDLER, W.F.: in BEHRENDEN, LINK, ZÖLLNER: "Hals-Nasen-Ohrenheilkunde" Bd. 1, Thieme, Stuttgart 1964
- KLEINE, O.H.: Zbl. Gynäk. 65, (1941): 16 - zit. nach WESSELY
- KLOEK, J.: "Het begrip 'Regressie'. Een studie over de verhouding van het neusslymvlies tot het endocriene systeem en het centrale zenuwstelsel." Diss. Amsterdam 1941 - zit. nach MIEHLKE/ DIEPEN
- KNORR: Z. Geburtsh. 43 (1900): 604 - zit. nach WESSELY
- KOBLANCK, A.: "Über einige klinische Beobachtungen über Störungen der physiologischen Funktionen der weiblichen Sexualorgane." Z. Geburtsh. 43 (1900): 499
- KOBLANCK, A.: "Über nasale Reflexe." Dtsch. med. Wschr. 24 (1908): 1046
- KOBLANCK, A.: "Tierversuche über Beeinflussung des Sexualsystems durch nasale Eingriffe." Berl. klin. Wschr. 40, 1912
- KOBLANCK, A.: "Die Nase als Reflexorgan des autonomen Nervensystems." Karl F. Haug, Ulm/Donau 1958

- KÖHNE, J.: "Die Beziehungen des angeborenen Olfactoriusdefektes zum primären Eunuchoidismus des Mannes." Virchow's Arch. Path. Anat. 314 (1947): 345-357
- KÜRSEL und WHITHE: Mschr. Ohrenh. usw. (Ö.) 1952, 1; 1956, 1 - zit. nach WESSELY
- KOZUKI, M.: "On the Crystallisation-Phenomen of Nasal Mucus and Saliva of Women." J. Jap. Obst. & Gynec. Soc. (English edition), 9 (1962): 74
- KRAUS-RÜPPER, F.: "Zur Frage erbörter dienecephaler Störungen (infantiler Eunuchoidismus sowie Mikrocephalie bei recessivem Erbgang)." Zeit. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre, 34 (1958): 643-656
- KROEMER, P.: "Die medikamentöse Behandlung der Dysmenorrhoe." Dt. f. ärztl. Fortbildg. 4, 1956; Zbl. Gynäk. 31 (1908): 1015
- KRÖNIG, B.: "Über Dysmenorrhoe und nasale Reflexneurosen." Zbl. Gynäk. 48 (1901): 1320
- KÜPPER: Dtsch. med. Wschr. (1884): 828 - zit. nach WESSELY
- KUNDRAT, H.: "Arrhinencephalie als typische Art von Mißbildung." Wien med. Bl. 5 (1882): 1390-1397
- KUROTSU, T., BAN, T., et al.: "Experimental studies on ovulation by the electrical stimulation of the hypothalamus of hypophysectomized rabbits." Med. J. Osaka Univ. 3, 1, 1952
- KUTNER, A.: "Die nasalen Reflexneurosen und die normalen Nasenreflexe." Hirschwald, Berlin 1904
- KUTNER, A.: "Kritisches zur Lehre von der nasalen Reflexneurose." Arch. Laryng. 31 (1918): 22
- KUTNER, A.: "Die nasale Dysmenorrhoe." Dtsch. med. Wschr. 24 (1928): 1050
- LANDAU, J.W. BARRY, KOCH: "Arrhinencephalie" J. Pediat. (St. Louis) 62 (1963): 895-900
- VAN DER LEE, S., BOOT, L.M.: Acta Physiol. et Pharmacol. Neerl. 4 (1955): 430 und 5 (1956): 213
- HEMANN: Zbl. Gynäk. 31 (1908): 1017 - zit. nach WESSELY
- LEICHER H.: "Innere Sekretion und Krankheiten des Ohres und der oberen Luft- und Speisewege." Rabitschke, Leipzig 1928
- LINDER, F.: "Über nasale Dysmenorrhoe." Münch. med. Wschr. 22 (1902): 922
- LUVARA, A. MAURILLI, M.: "Ricerche die olfattometria in gravidanza." Boll. Mal. Orecch. 79 (1961): 367-375

- MACCHI, G.: "The ontogenetic development of the olfactory Telencephalon in man." J. comp. Neur., 95 (1951): 245-305
- MACKENZIE, J.: "Über die Entstehung von Nebenorenkheiten, bedingt durch Reizung des Geschlechtsapparates." Internat. Zbl. f. Laryngoskopie, Jg.I (1884-85): 11
- MAC LEAN, P., D.: "Psychosomatic Disease and the 'Visceral Brain'. Recent Developments Bearing on the Papez Theory of Emotion." Psychosom. Med. (USA) 11, (1949): 338
- MALONIA, T. e GALLI, G.: "Rileveli orisettometrici in gravidanza. Dati personali e considerazioni statistiche." Clin. otorino-laring. 15 (1963): 184-193
- LE MAGNEN, J.: "Physiologie des sensations. - Nouvelles données sur le phénomène de l'exaltolide." Compt. rend. Acad. Sc. 230 (1950): 1103
- LE MAGNEN, J.: Compt. rend. Soc. Biol. 145 (1951): 850
- MALHERBE: Bull. méd. 1903, 32; ref: Berl. klin. Wochn. 1904, 1, Schrifttumsauszug
- MARSDEN, H.M., BRONSON, F.H.: "Estrous Synchrony in Mice: Alteration by Exposure to Male Urine." Science 144 (1964): 1496
- MELCHIOR, R.: Acta otorhinolar. belg. 9 (1955): 239-307 - zit. nach GUERRIER
- MELCHIOR, R.: "Diagnosis et traitement de l'allergie naso-sinusal." Sem. hôp. Paris, 33 (1957): 407-419
- MEYER, E.: Z. Laryng. usw. 3 (1909): 119 - zit. nach WESSELY
- MIEHLKE, A., DIEPEN, R.: "Ozaena vergesellschaftet mit Kyo-thalamischen Störungen." Arch. Ohr-, Nas. - u. Kehlk.-Heilk. 160 (1951): 178
- MILLER, J.Q. et al.: "A specific congenital brain defect (microcephaly in 13-15 trisomy." New Eng. J. Med. 268 (1963): 120-124
- MIRSALIS, T.: "Ein neuer Fall von Arhinencephalie." Anat. Anz., Jena, 67 (1929): 353-360
- DE MORSIER, G.: "Etudes sur les dysreplies cranio-encéphaliques. I. Agénésie des lobes olfactifs (télencéphalosynapsis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (télencéphalosynapsis médian). Le dysplasie olfacto-génitale." Schweiz. Arch. Neurol. 74 (1955): 309-361
- DE MORSIER, G.: "Etudes sur les dysreplies cranio-encéphaliques. VII. Télencéphalosynapsis: Hémisphères cérébraux incomplètement séparés. Psychiat. Neurol. (Basel) 246 (1961): 239-279

- DE MORSIER, G. et GAUTHIER, G.: "La dysplasie olfacto-génitale (Agénésie des lobes olfactifs avec absence de développement gonadique à la puberté)." Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes, Tours 1960 Masson et Cie, édit., Paris, 1960: 490-491
- DE MORSIER, G. et GAUTHIER, G.: "La dysplasie olfacto-génitale." Path. et Biol. 11 (1963): 1267-1277
- MORTIMER et al.: "The effect of oestrogenic hormones on the nasal mucus." Canad. med. Assoc. J. 35 (1936): 615-621
- MUCK: zit nach GROSSI
- MULLER, F.: "La dysplasie olfacto-génitale chez la femme." Path. et Biol. 11 (1963): 1273-1277; Gynaecologia 158 (1964): 137-142
- NOVAK, J.: "Über die Beziehungen zwischen Sinnesorganen und weiblichen Genitalien." Wien. med. Wschr. 14 (1924): 680-683; 15 (1924): 748-752
- NOWAKOWSKI, H.: "Zur Auslösung der Ovulation durch elektrische Reizung des Hypothalamus beim Kaninchen und ihre Beeinflussung durch Rückenmarksdurchschneidung." Acta Neurovegetativa 1, (1950): 13-39
- NOWAKOWSKI, H., LENE, W.: "Genetics aspects in male hypogonadism." Recent Progr. Hormone Res., 16 (1961): 53-95
- OGIHARA, M.: "Experimentelle Studien über die Beziehungen zwischen der Nasenhöhle und den Funktionen der weiblichen Sexualorgane." Mitt. med. Akad. Kioto, 21 (1937): 1083-1100 u. 1455-1480
ref.: 'Berichte ü. d. ges. Gyn. u. Geb.' 37 (1938): 579
- OLDBERG, S.: "Ein Beitrag zur Frage der Arhinencephalie." Uppsala Läk. för. Förh. 38 (1932): 1-14
- OPITS, E.: "Zur nasalen Dysmenorrhoe." Berl. klin. Wschr. 3, 1904
- OPPENHEIMER: "Über Rhinitis hypertrophica und Amenorrhoe." Berl. klin. Wschr. 40, 1892
- ORTHNER, H.: "Pathologische Anatomie des Hypophysen-Hypothalamus-Systems." 1. Endokrin. Sympos., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955
- PARCES, A.S., BRUCE, H.M.: "Olfactory stimuli in mammalian reproduction." Science 134 (1961): 1049-54
- PEARSON, A.A.: "The development of the olfactory nerve in man." J. comp. Neur., 75 (1941): 199-247

- PHILIPP, E.: "Die Fehlbildungen der Keimdrüse" Dtsch. med. Wschr. 81 (1956): 1298-1302
- QUAIN: zit. nach ENDRISS
- RADU, Ion: "Zentrotherapie oder die Methode von Bonnier bei Menstruationsstörungen." Cluj. med. 14 (1933) 562-565
- REIN, H., SCHNEIDER, M.: "Physiologie des Menschen"
- REYNOLDS, S.R.M.: J. Physiol., 95 (1939): 258
- RODOLFO-MASERA, T.: Arch. ital. otol. V.s. 52, 1940 - zit. nach WESSELY
- ROLFINK: Anatome. Lib. II, cap. XX, Jena 1631 (zit. nach DE MORSIER und GAUTHIER 1963)
- ROSEN, S.: "Neso-genital Relationship." Journal of Mt. Sinai Hospital, New York, 9 (1942): 755-760
- ROSEN, S. SHELESNYAK, M.C., ZACHARIAS, L.R.: Endocrinology 27 (1940): 463
- RUIZ, V., PAUL, L.: "Crystallisation of cervical and nasal mucus, saliva and tears." Obst. y. ginec. latino-am. 12 (1954): 516-521
- RUNGE: "Die Nase und ihre Beziehungen zum übrigen Körper." Inaugural-Dissertation, Jena 1885
- RUPP und ROTH: Arch. Gyn. 165 (1937): 27 - zit. nach SCHULZ/KNOBLOCH
- SALIS, B.: "Beobachtungen über die Geruchsschwelle in der Schwangerschaft." Minerva otorinolaring. (Torino) 9 (1959): 149-150
- DE SAN JUAN, A.M.: Siglo méd. Madrid. (1856): 211 u. 218 (zit. nach DE MORSIER und GAUTHIER 1963)
- SCHAEFFER, R.: Diskussionsbemerkung Zbl. Gynäk. 30 (1908): 982; Zbl. Gynäk. 31 (1908): 1015; Z. Geburtsh. 43 (1900): 601
- SCHECH, Ph.: "Krankheiten der Mundhöhle, des Rachens und der Nase." Wien, 1892, S. 273
- SCHIFF, A.: "Über die Beziehungen zwischen Nase und weiblichen Sexualorganen." Wr. klin. Wschr. 3, (1901): 133
- SCHIFF, A.: "Über nasale Dysmenorrhoe." Festschrift für Chrobak, Hölder, Wien 1903
- SCHMIDT, H.: "Vorübergehende Anosmie und Ageusie in der Schwangerschaft." Klin. Wschr. 41 (1925): 1967-1968

SCHMITT, A.: "Eine Gradeinteilung für die funktionelle Cyto-diagnostik in der Gynäkologie." Geburtsh. u. Frauenheilk. 13 (1953) 593

SCHNEIDER - zit. nach GUERRIER

SCHNEIDER, R.A., WOLF, S.: "Olfactory perception thresholds for citral utilizing a new type olfactorium." J. Appl. Physiol. 8 (1955): 337-342

SCHULZ, F.H./KNOBLOCH, H.: "Menstruation und innere Medizin" Leipzig: Georg-Thieme, 1954

SEELENFREUND, B.: "Über den Zusammenhang zwischen Nase und Genitalsphäre." Zeitschr. f. Sexualwissenschaft 18 (1931): 285-297

SHELESNYAK, M.C., ROSEN, S.: "Naso-genital relationship. Induction of pseudo-pregnancy in rat by nasal treatment." Endocrinology 23 (1938): 58-63

SIEGMUND, A.: "Heads Zonen als Mittel zur Erkennung der nasalen Reflexneurose." Med. Klin. 51, (1907): 1489

SIEGMUND, A.: "Heads Felder und weibliche Geschlechtsorgane." Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 62, 1908

SIEGMUND, A.: "Die nasalen Reflexleiden in ihrer Beziehung zur chirurgischen und gynäkologischen Diagnostik." Berl. klin. Wschr. 24, (1912): H. 291

SIGNORET, J.P. et MAULEON, P.: "Action de l'ablation des bulbes olfactifs sur les mécanismes de la reproduction chez la truie." Ann. Biol. anim. Biochem. Biophys. 2 (1962): 167-174

SIGNORET, J.P.: "Action de l'ablation des bulbes olfactifs sur les mécanismes de la reproduction." 2^e Congrès International d'Endocrinologie, Londres, 1964

SOULAIRAC, A. und M.L.: zit. nach BELAISCH

SOUTHAM, A.L., GONZAGA, F.P.: "Systemic changes during the menstrual cycle." Amer. J. Obst & Gynec. 91 (1965): 142-165

SPATZ, H.: "Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus. Mit besonderer Berücksichtigung der Regulation sexueller Leistungen." Acta Neurovegetativa 3, (1952): 5-49

SPATZ, H.: "Das Hypophysen-Hypothalamus-System in Hinsicht auf die zentrale Steuerung der Sexualfunktion." 1. Endokr. Symp., Springer, Berlin-Göttingen, Heidelberg 1955

STEIN, L.: "Zur Fernwirkung nasaler Obturationen auf das Nervensystem." Wr. kl. Wschr. 44, 1922

- STIEVE, H.: "Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und Tätigkeit der Geschlechtsorgane des Menschen." Thieme, Stuttgart 1952
- STOECKEL, W.: "Lehrbuch der Gynäkologie." S. Hirzel, Leipzig 1947
- ULLERY, J.C., LIVINGSTON, N. ABDO-SHABANAH, E.H.: "The mucous fern phenomenon in the cervical and nasal smears; a review and current concept of arborization." Obst. & Gynec. Surv. 14 (1959): 1-25
- VELIMIROVIC, R. u. B.: "Coca, die göttliche Pflanze." Med. Mitteilungen, 3 (1966): 33-39
- WAGEMANN, N.K.W.: in BERENDES, LINK, ZÜLLNER: "Hals-Nasen-Ohrenheilkunde", Bd. 1, Thieme, Stuttgart 1964
- WEIDENREICH, F.: "Über partiellen Riechlappendefekt und Eunuchoidismus beim Menschen." Z. Morph. u. Anthrop. 18 (1914): 157-190
- WESTMAN, A.: "Die übergeordnete Regulation des Cyclus." Arch. f. Gyn. 183 (1953): 131-45
- WENNER, R.: "Die galaktokinetische Wirkung von synthetischem Oxytocin bei nasaler Anwendung." Schweiz. med. Wschr. 89 (1959): 441
- WESSELY: Seitz-Amreich, Gyn. 3 Bd. VI, 1954, S. 38
- WHITTEN, K.: "The effect of removal of the olfactory bulbs on the gonads of mice." J. Endocr. 14 (1956): 160-163
- WHITTEN, W.K.: Nature, 180 (1957): 1436
- WHITTEN, W.K.: J. Endocrinol., 17 (1958): 302
- WHITTEN, W.K.: J. Endocrinol., 18 (1959): 102
- WIETHE: Z. Hals-, Nasen-, Ohrenhk. 3 (1932): 32 - zit. nach WESSELY
- WILLSON-PEPPER, C.K., ROYLE, H.: Brit. med. J. 1939, 4088 - zit. nach WESSELY
- WOERDEMANN, M.W.: Arch. mikrosk. Anat. 86 (1915): 198 - zit. nach MIEHLKE/DIEPEN
- WORMSER: "Über die nasale Behandlung der Dysmenorrhoe." A.f. Gyn. 109, (1918): 136
- ZACHARIAS, L.R.: J. comp. Neur., 74, (1941): 421 - zit. nach MIEHLKE/DIEPEN
- ZILSTORFF, K.: "Sense of smell alterations by cocaine and tetra-caine." Arch. Otolaryng. (Chicago) 82 (1965): 53-55

Es ist mir an dieser Stelle ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. med. Hammerstein meinen aufrichtigen Dank für seine zahlreichen Ratschläge auszusprechen, die er mir für die Sichtung und Ordnung des Literaturstoffes und insbesondere für die endokrinologischen Zusammenhänge gab.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. Wolf vom Anatomischen Institut der FU Berlin, welcher mir bei der anatomisch-neurologischen Einführung beratend zur Seite stand.

Und nicht zuletzt schulde ich Frau Dr. med. Thea Lüers vom Genetischen Institut der FU Berlin meinen herzlichen Dank für ihre freundliche Schützenhilfe bei der Durchsicht der genetischen Fragen.

Lebenslauf

Am 14. April 1940 wurde ich als erstes Kind des Berliner Frauenarztes Dr. med. Eberhard Schaetzing und seiner Ehefrau Herta, geb. Bartelt, in Berlin-Zehlendorf geboren.

Nach 6 Grundschuljahren in Berlin-Zehlendorf besuchte ich die humanistische Arndt-Schule, altsprachliches Gymnasium in Berlin-Dahlem, wo ich am 7. März 1960 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 immatrikulierte ich mich an der Universität in Köln und bestand dort nach 5 vorklinischen Semestern in Köln und Freiburg die Ärztliche Vorprüfung am 31. Juli 1962. Die klinischen Semester verbrachte ich in Österreich an der Wiener Universität und anschließend an der FU Berlin. Hier beendete ich mein Studium nach 11 Semestern am 23. April 1966 mit dem medizinischen Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

Nach der Ärztlichen Prüfung begab ich mich als Doktorand an die Universitäts-Frauenklinik Berlin, wo mir Herr Prof. Dr. med. J. Hammerstein das Thema der vorliegenden Dissertation stellte. Während meiner Medizinalassistentenzeit schloß ich die Niederschrift dieser Arbeit ab, die ich jetzt bei der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin einreiche.

OFFSETDRUCK GUGEL
87 WÜRZBURG
Burkarderstr. 9, Tel. 59 97 91

OFFSETDRUCK GUGEL
87 WÜRZBURG
Burkarderstr. 9, Tel. 59 97 91